



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Livia Martin Cardozo

**Avaliação pós parto da pressão arterial e da
função renal de mulheres que
apresentaram pré-eclâmpsia grave**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

**Orientador Prof. Dr. José Carlos Peraçoli
Coorientador Prof. Dr. Roberto A Araújo Costa**

**Botucatu
2018**

Livia Martin Cardozo

**Avaliação pós-parto da pressão arterial e
da função renal de mulheres que
apresentaram pré-eclâmpsia grave**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientador Prof. Dr. José Carlos Peraçoli
Coorientador Prof. Dr. Roberto A Araújo Costa

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Cardozo, Livia Martin.

Avaliação pós-parto da pressão arterial e da função renal de mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia grave / Livia Martin Cardozo. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: José Carlos Peraçoli

Coorientador: Roberto Antonio Araújo Costa

Capes: 40101150

1. Albuminúria. 2. Hipertensão. 3. Puerpério. 4. Cuidado pós-natal. 5. Pré-eclâmpsia. 6. Proteinúria. 7. Sistema cardiovascular - Doenças.

Palavras-chave: MAPA; albuminúria; hipertensão arterial pós-parto; pré-eclâmpsia; risco cardiovascular.

Dedico esta tese à minha família

Ao Leandro, meu amor, marido e companheiro, que tanto me ensinou, acompanhou e ajudou em todos os momentos. Obrigada pelo amor e pela paciência.

Aos meus tesouros Nina e Arthur, razões do meu viver, e que me fazem ser uma pessoa melhor a cada dia.

Aos meus pais Lucia e Eduardo, por todo o amor que me dão, pelos princípios que me ensinaram, pelos esforços que me dedicaram, e apoio incondicional, sem o qual eu não seria quem eu sou.

Às minhas irmãs Fabiana e Ana Paula, sempre presentes em minha vida, me apoiando e me ajudando.

Aos meus sobrinhos queridos que amo, Camila, Bárbara, Mariana, Henrique, Carolina, Maria Eduarda, e Serena.

Às minhas tias queridas Irene e Zezé, por terem cuidado de mim com o maior amor durante toda a minha vida.

Agradecimentos

Ao meu professor e orientador Dr. José Carlos Peraçoli, Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo acolhimento desde o início na UNESP e pela atenção e paciência dedicadas durante todo o tempo.

Ao meu coorientador Dr. Roberto Antonio de Araújo Costa, pelo incentivo, ajuda e ensinamentos durante estes anos.

Ao meu colega e amigo Dr. Joelcio Francisco Abbade, pela orientação e paciência.

Ao meu marido Leandro, pelo caminho que percorremos juntos, e pelo que ainda vamos percorrer.

Aos Residentes de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela amizade e ajuda que sempre me deram. E principalmente pelo carinho que sempre demonstraram.

Às mulheres que participaram deste estudo.

Ao Departamento de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

“Nós somos feitos da mesma matéria dos nossos sonhos”

Shakespeare

Sumário

Resumo	09
Abstract	10
1. Introdução	11
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3. Método	
3.1 Desenho do estudo e seleção dos sujeitos	15
3.2 Protocolo de acompanhamento	15
3.3 Conceitos e definições	16
3.4 Desfechos avaliados	
3.4.1. Determinação da pressão arterial	16
3.4.2. Determinação da função e lesão renal	17
3.5 Tamanho amostral	18
3.6 Considerações Éticas	18
3.7 Análise Estatística	18
4. Resultados	19
5. Discussão	28
6. Conclusões	33
7. Considerações finais	34
8. Referências bibliográficas	36
9. Anexos	42

Lista de tabelas e gráficos

Figura 1. Fluxo das pacientes em cada momento da avaliação.

Tabela 1. Características demográficas da população estudada.

Tabela 2. Classificação (precoce e tardia) e caracterização dos critérios de gravidade da pré-eclâmpsia.

Tabela 3. Média e desvio padrão dos valores de PA (mmHg), avaliados em consulta médica e pela MAPA no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

Tabela 4. Prevalência de Hipertensão arterial (PA em consultório e MAPA) com três, seis e 12 meses pós-parto.

Tabela 5. Número e percentagem de valores da MAPA alterados, estratificados de acordo com os períodos de avaliação do método no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

Tabela 6. Correlação entre a PA avaliada em consulta médica e pela MAPA.

Tabela 7. Média e desvio padrão das concentrações séricas de uréia e creatinina e, taxa de filtração glomerular com três, seis e 12 meses pós-parto.

Tabela 8. Concentrações de albuminúria e proteinúria determinadas no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

Tabela 9. Prevalência de mulheres com albuminúria e proteinúria positivas no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

Tabela 10. Número e percentagem de concordância e discordância entre a positividade de albuminúria e proteinúria no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

Gráfico 1. Percentual de alterações de pressão arterial e/ou perda protéica com três, seis e 12 meses após o parto em mulheres com antecedente de PE grave.

Lista de abreviaturas e siglas

ACOG : American College of Obstetrician and Gynecologists

AHA: American Heart Association

EAP: Edema Agudo de Pulmão

FMB- Unesp: Faculdade de Medicina de Botucatu- Unesp

HC-FMB-Unesp: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

IMC: Índice de massa corpórea

MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

mmHg: milímetros de mercúrio

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

PA: Pressão arterial

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

PE: Pré-eclâmpsia

SUS: Sistema Único de Saúde

TFG CKD/PI: Taxa de filtração glomerular

Resumo

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença sistêmica que complica 2-8% das gestações, caracterizada pelo aumento da pressão arterial ($PA \geq 140 \times 90$ mmHg) e proteinúria ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$) a partir da 20ª semana e reconhecida como um importante fator de risco para o desenvolvimento posterior de hipertensão arterial, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico e doença renal crônica. **Desenho/método:** estudo

descritivo realizado no primeiro ano pós-parto de mulheres com antecedente de PE grave, onde avaliou-se transversalmente os valores de PA (consultório e monitorização ambulatorial da pressão artéria/24 horas - MAPA), creatinina, taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria e albuminúria com três, seis e 12 meses pós-parto.

Objetivo: Avaliar no primeiro ano pós-parto: 1) o padrão da pressão arterial e a prevalência da hipertensão arterial, usando a medida casual da PA de consultório e a MAPA e 2) o comprometimento renal pela medida dos valores séricos de creatinina, da taxa de filtração glomerular estimada, e os valores de proteína e albumina em amostra de urina/24 horas.

Resultados: a prevalência do diagnóstico de hipertensão arterial variou nos três períodos de acordo com o método usado: 15,2%, 12,9 e 8,6% com a medida casual da PA no consultório e 48,1%, 34,7% e 38% com a MAPA. O padrão de comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica na MAPA mostrou um grande número de alterações, representadas principalmente pela hipertensão diurna (32/34%, 6/12% e 8/18%), hipertensão noturna (37/40%, 22/24% e 16/28%), hipertensão mascarada (36,7%, 27,3% e 31,8%) e perda do descenso noturno (57,4%, 59,2% e 56%). Além disso, observou-se a persistência de uma alta taxa de albuminúria positiva nos três períodos estudados, 33,3%, 33,3% e 26,7%.

Conclusões: encontramos no primeiro ano pós-parto uma alta e persistente taxa de hipertensão arterial, alterações no ciclo circadiano da PA e albuminúria residual. A MAPA e a albuminúria podem ser melhores exames na identificação dessas alterações do que a medida casual da PA de consultório e a dosagem da proteinúria.

Palavras chave: hipertensão arterial pós-parto, risco cardiovascular, pré-eclâmpsia, MAPA, albuminúria.

Abstract

Pre-eclampsia is a systemic disease that affects 2-8% of all pregnancies. It is diagnosed by high blood pressure (PA $\geq$ 140x90 mmHg) and proteinuria ($\geq$ 300mg/24h) after 20 weeks of gestational age. Currently, pre-eclampsia is recognized as risk factor for long term cardiovascular and renal diseases. **Methods:** this is a descriptive study designed to evaluate women who developed severe pre-eclampsia. Women were followed during one year post-partum and were evaluated regarding blood pressure (at consultant office and 24 hours ambulatory blood pressure monitoring - ABPM - devices), serum creatinine levels, estimated glomerular filtration rate, 24h-proteinuria and albuminuria. Time-points for evaluations were 3, 6 and 12 months after delivery. **Objetives:** to evaluate: 1) prevalence of high blood pressure; 2) prevalence of renal impairment; up to one year after delivery. **Results:** the prevalence of high blood pressure at 3, 6 and 12 months after delivery were 15,2%, 12,9 and 8,6%, according to consultant office evaluation and 48,1%, 34,7% and 38% according to ABPM. Either systolic or diastolic blood pressures showed alterations according to ABPM. Percentages of women with different patterns of altered blood pressure at the 3 time-points evaluated were: daytime hypertension (34%, 12% and 18%), nighttime hypertension (40%, 24% and 28%), masked hypertension (36,7%, 27,3% and 31,8%) and *non-dipper* pattern (57,4%, 59,2% e 56%). Presence of altered albuminuria at the time-points evaluated were 33,3%, 33,3% e 26,7%. **Conclusions:** women who developed severe pre-eclampsia present high prevalence of high blood pressure and positive albuminuria up to one year after delivery. Altered blood pressure can be seen through the different patterns evaluated by ABPM. The use of ABPM could be more reliable to consider the evaluation of blood pressure than measurement at consultant office. Albuminuria seems to be more sensitive than 24h-proteinuria to evaluate mild renal function impairment after severe pre-eclampsia.

Keywords: post-partum hypertension, cardiovascular risk, pre-eclampsia, ABPM, albuminuria

1. Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) afeta 3% a 5% das gestantes (Sibai et al.,2005; Sircar et al.,2015) e sua fisiopatologia se caracteriza por lesão endotelial e intensa resposta inflamatória sistêmica (Borzychowski et al.,2006; Mier-Cabrera et al.,2008; Wallis et al.,2008). Classicamente seu diagnóstico clínico ocorre a partir da vigésima semana de gestação, caracterizando-se pelo desenvolvimento de hipertensão arterial e proteinúria (NHBPEP, 2000).

A pré-eclâmpsia é uma doença sistêmica caracterizada por intensa reação inflamatória e comprometimento endotelial, que afeta todos os órgãos do organismo. Nos rins encontra-se inicialmente a lesão glomerular típica (glomeruloendoteliose), que pode progredir para diferentes graus de lesão renal (de Oliveira et al.,2010). Nos pulmões, o comprometimento endotelial e consequente aumento da permeabilidade vascular pode culminar com o edema pulmonar. O comprometimento hepático, associado ao consumo de plaquetas e hemólise caracteriza a síndrome HELLP, que se associa com taxas elevadas de morbimortalidade materna. No cérebro a lesão endotelial cerebral causa edema, culminando com a manifestação de convulsões tônico-clônicas, conhecida como eclâmpsia (Wang et al.,2009). De conhecimento mais recente, hoje sabe-se que no coração verifica-se hipertrofia miocárdica concêntrica e disfunção diastólica (Melchiorre et al., 2011; Borges et al., 2017).

Em reconhecimento à natureza sindrômica da pré-eclâmpsia, recentemente o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2013) propôs o conceito de “pré-eclâmpsia sem proteinúria” no qual, mesmo na ausência de proteinúria, o diagnóstico é firmado pela presença de hipertensão arterial associada a pelo menos um dos seguintes critérios: concentração de enzimas hepáticas $\geq 70 \text{U/L}$, valor de creatinina sérica $\geq 1,2 \text{mg/dL}$, contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, sinais e sintomas de lesão em órgãos alvo ou ocorrência de edema pulmonar (ACOG, 2013).

O impacto da pré-eclâmpsia sobre a gestação é uma preocupação mundial, pois a doença representa importante causa de morbimortalidade materna e perinatal (ACOG, 2013). Ainda que esses números possam ser subestimados, calcula-se que todos os anos cerca de 76.000 mortes maternas e 500.000 mortes perinatais estejam relacionadas à pré-eclâmpsia (Duley et al.,2009).

É importante salientar que, as complicações sistêmicas relacionadas à pré-eclâmpsia não estão limitadas ao período gestacional. Recentes estudos demonstram que, mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia possuem maior chance de apresentar doenças cardiovasculares ao longo de suas vidas, comparado àquelas que evoluíram sem complicações durante suas gestações (Bellamy et al., 2007; Ghulmiyyah et al., 2012).

A relação entre pré-eclâmpsia e doenças sistêmicas ao longo da vida é preconizada desde o final da década de 20, quando Corwin e Hendrick (Corwin et al., 1927) descreveram a possível associação da pré-eclâmpsia com doenças cardiovasculares, e estudos epidemiológicos passaram a avaliar esse desfecho. Em 2007, a revisão sistemática de Bellamy et al. concluiu que, o antecedente de pré-eclâmpsia deve ser incluído como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Verificaram risco relativo de desenvolver hipertensão arterial crônica de 3,7 (IC95% 2,7-5,05), doença coronariana de 2,16 (CI95% 1,96-2,52), acidente vascular cerebral de 1,81 (CI95% 1,45-2,17), tromboembolismo de 1,79 (CI95% 1,37-2,33) e óbito materno de 1,49 (CI95% 1,05-2,14).

Em 2013, Brown et al. realizaram nova revisão sistemática com meta-análise sobre o assunto, na qual incluíram 43 artigos e concluíram que, a probabilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia, é o dobro daquela encontrada em mulheres sem esse antecedente. Quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial crônica, mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia têm risco cerca de três vezes maior de desenvolver a doença do que as sem antecedente (RR = 3.13, 95 % CI 2.51, 3.89). Por outro lado, os autores não encontraram diferenças entre pacientes com histórico de pré-eclâmpsia pré-termo e no termo, o que é comumente sugerido devido à maior gravidade da pré-eclâmpsia pré-termo. Assim, enfatizam a possibilidade da existência de fatores comuns envolvidos nas fisiopatologias das doenças cardiovasculares e a pré-eclâmpsia.

Apesar das evidências demonstrando a associação da pré-eclâmpsia com as doenças cardiovasculares, as justificativas para essa associação permanecem controversas e as pesquisas trabalham com quatro cenários possíveis (Seely, 2015):

- 1) A existência de fatores de risco pré-gestacionais detectáveis e comuns às duas doenças, como o índice de massa corpóreo e o valor da pressão arterial,

2) A pré-eclâmpsia como marcador de fatores de risco convencionais, porém ainda não detectáveis e, que só surgirão 10 a 15 anos após a ocorrência da doença. Nesse caso o diagnóstico da pré-eclâmpsia serviria como um sinalizador, identificando precocemente a população de risco,

3) A pré-eclâmpsia como sinalizador de um novo fator de risco, não convencionalmente pesquisado para doença cardiovascular, como aqueles relacionados particularmente a disfunção endotelial ou patologia imunológica;

4) A pré-eclâmpsia aumentando o risco cardiovascular de forma causal, isto é, a doença causando danos cardiovasculares duradouros e permanentes.

Além disso, precisa-se ainda definir o significado da pré-eclâmpsia pré-termo e da recorrência da doença sobre o risco cardiovascular.

Na fisiopatologia da pré-eclâmpsia encontra-se pontos de similaridade com alguns mecanismos comuns a doenças cardiovasculares, como o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e a síndrome metabólica.

Como um reforço da importância da associação doença cardiovascular e pré-eclâmpsia, mas alterando o papel na relação entre essas duas doenças, Kalafat & Thilaganathan (2017) apresentam revisão sobre o tema destacando que, é evidente que a gravidez apresenta uma carga cardiovascular substancial no coração materno e que a disfunção cardiovascular precede a pré-eclâmpsia, predomina na manifestação clínica e persiste por várias décadas após o parto. Assim, enfatizam que, é hora de considerar a evidência de que o fracasso do sistema cardiovascular materno para se adaptar à gestação pode ser o mecanismo inicial que determina a disfunção placentária na pré-eclâmpsia.

O comprometimento renal está bem estabelecido na pré-eclâmpsia, sendo classicamente fundamental para o diagnóstico da doença, que se baseia no aparecimento de hipertensão arterial e proteinúria (NHBPEP, 2000). Nesse sentido, o comprometimento desses órgãos ao longo da vida de mulheres que vivenciaram a pré-eclâmpsia é cada vez mais destacado.

Em série de casos de pacientes submetidas à biópsia renal após o parto, Fisher et al. (1981) identificaram glomeruloendoteliose, lesão tipicamente relacionada à pré-eclâmpsia, que se associa com outras lesões renais em 24% das primíparas e até 76% em múltiparas, sugerindo a concomitância de diferentes lesões renais em pacientes que desenvolvem a doença (Fisher et al., 1981). Em revisão sistemática, McDonald et al. avaliaram sete estudos prospectivos envolvendo 273 pacientes com pré-eclâmpsia

e 333 pacientes sem a doença. Os autores verificaram que, 31% das mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia apresentavam microalbuminúria (marcador de lesão renal) sete anos após o parto, comparado com 7% entre as mulheres sem antecedente da doença (McDonald et al.,2010).

Quanto ao tipo de lesão renal, Suzuki et al. demonstraram que, diversos tipos histológicos de lesão glomerular estão presentes em mulheres com ou sem antecedente de pré-eclâmpsia, mas a glomeruloesclerose segmentar focal se apresenta quase que exclusivamente em pacientes com histórico de pré-eclâmpsia (Suzuki et al.,2008). Quanto à progressão da doença renal, Vikse et al. identificaram, em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia, maior risco de progressão para o estágio final da doença (RR= 4.7; 95% CI, 3.6–6.1) que em mulheres com doença renal crônica sem história de pré-eclâmpsia (Vikse et al., 2008).

Considerando possíveis similaridades entre a fisiopatologia da pré-eclâmpsia e das doenças cardiovasculares e os dados da literatura que relatam o aumento do risco cardiovascular em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia, postulamos a hipótese de que, a pré-eclâmpsia não é uma doença autolimitada ao ciclo gravídico puerperal, com normalização da pressão arterial e desaparecimento da proteinúria até a 12^a semana pós-parto. Essa doença determinaria a persistência de alterações clínicas e laboratoriais que seriam identificadas em momento posterior ao classicamente aceito. Sendo essa hipótese verdadeira, seria possível confirmar a persistência pós-parto de fatores associados ao aumento do risco cardiovascular e chamar atenção para a necessidade de se reavaliar o seguimento dessas mulheres. Com esse propósito, em 2010 instituiu-se o ambulatório de seguimento pós-parto para mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, uma parceria entre os serviços de Obstetrícia e Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar clínica e laboratorialmente, no primeiro ano pós-parto, a prevalência de hipertensão arterial, de lesão e alteração da função renal em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia grave.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Determinar a prevalência de hipertensão arterial, de alteração da função renal e de lesão renal com três, seis e 12 meses pós-parto.

2.2.2. Caracterizar o comportamento da pressão arterial por meio da medida casual de consultório e da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 24 horas com três, seis e 12 meses pós-parto.

2.2.3. Avaliar a função renal pela determinação das concentrações séricas de ureia, creatinina e da taxa de filtração glomerular estimada, e a prevalência de lesão renal pela determinação da proteinúria e albuminúria com três, seis e 12 meses pós-parto.

3. Método

3.1. Desenho do estudo e seleção dos sujeitos

Foi realizado estudo observacional, descritivo e de corte transversal ao longo do primeiro ano pós-parto, de mulheres que tiveram o diagnóstico de PE grave e parto, em qualquer idade gestacional, na Maternidade do HC-FMB-Unesp, no período de janeiro de 2010 a julho de 2016. As mulheres eram provenientes do município de Botucatu e região. A população estudada foi avaliada clinicamente com seis semanas pós-parto e convidada a ser acompanhada pelo período de um ano. Foram excluídas do estudo as mulheres com diagnóstico prévio à gravidez de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus ou doença renal crônica.

3.2. Protocolo de acompanhamento

O protocolo de acompanhamento da população estudada compreendeu uma avaliação clínica e laboratorial com três, seis e 12 meses pós-parto. Nessas consultas foram usadas fichas padronizadas direcionadas para as queixas e aferição da pressão arterial com esfigmomanômetro (anexo I e II). Também eram avaliados resultados de exames solicitados na consulta anterior:

- monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA),
- dosagem sérica de ureia e creatinina e
- dosagem da proteinúria e albuminúria em urina de 24 horas.
- Taxa de filtração glomerular

Nessas consultas também foram avaliadas a necessidade do uso de medicação anti-hipertensiva e da realização de outros exames.

3.3. Conceitos e definições

- **Pré-eclâmpsia:** identificada pela presença de pressão arterial igual ou maior a 140x90mmHg, após a vigésima semana de gravidez, associada a valor de proteinúria de pelo menos 300mg/24h (NHBPEP, 2000).
- **Pré-eclâmpsia grave:** caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes parâmetros: pressão arterial $\geq 160 \times 110$ mmHg, sinais de iminência de eclâmpsia (cefaléia, obnubilação, torpor, escotomas, embaçamento ou perda da visão, dor no hipocôndrio direito, epigastralgia, náuseas, vômitos), crise convulsiva (eclâmpsia), alterações laboratoriais (DHL ≥ 600 U/mL, AST e ALT ≥ 70 U/mL, creatinina $\geq 1,2$ mg/dL, plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ e proteinúria ≥ 2 g/24h). Foram também considerados critérios de gravidade o edema agudo de pulmão (EAP) e o débito urinário menor que 30L/h (oligúria) (NHBPEP, 2000).
- **Eclâmpsia:** definida pela manifestação de convulsão tônico-clônica em gestante ou puérpera com diagnóstico de pré-eclâmpsia, desde que descartadas outras causas de crise convulsiva (NHBPEP, 2000).
- **Pré-eclâmpsia precoce:** definida quando o diagnóstico clínico/laboratorial da doença ocorreu antes da 34ª semana de gestação (Lisonkova et al, 2013).
- **Pré-eclâmpsia tardia:** definida quando o diagnóstico clínico/laboratorial da doença ocorreu a partir da 34ª semana de gestação (Lisonkova et al, 2013).

3.4. Desfechos avaliados

3.4.1. Desfecho primário:

Hipertensão arterial (HA)

- **Consultório:** O valor de PA casual em consulta médica, foi determinado por esfigmomanômetro e resultou da média aritmética de três medidas, definindo-se como HA (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2011) quando:
 - pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou
 - pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg.
- **MAPA:** Em dia previamente agendado a mulher era orientada a procurar, no período da manhã, o serviço de nefrologia para colocação do aparelho de MAPA. Uma braçadeira compatível com a circunferência braquial da paciente, ligada a um compressor preso à cintura, era colocada no braço não dominante. A mulher era orientada a manter o aparelho por um período de 24 horas, devendo retornar ao serviço no dia seguinte para sua retirada. Também era orientada a registrar em diário as medicações em uso, as principais atividades realizadas e o horário e a qualidade do sono (bom, moderado ou ruim). Na MAPA foram analisados os valores médios de pressão arterial em 24h e nos períodos de vigília e sono. Além disso, foi realizada análise do descenso da pressão arterial no período noturno. A MAPA foi considerada alterada, diagnosticando HA, quando a:
 - média da PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 80 mmHg em 24h, e/ou
 - média da PAS ≥ 135 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg durante a vigília, e/ou
 - média da PAS ≥ 120 mmHg e/ou PAD ≥ 70 mmHg durante o sono, e/ou
 - ocorrer descenso noturno inferior a 10% (padrão não Dipper).
 (Hermida et al, 2013).

3.4.2. Desfechos secundários:

Lesão renal (LR)

- A presença de lesão renal foi definida quando a proteinúria era igual ou maior que 300mg/24h (química seca) e/ou a albuminúria estava igual ou maior que 20 μ g/min (turbidimetria).

Alteração da função renal (AFR)

- A função renal foi avaliada pelas concentrações séricas de creatinina, úreia (química seca) e pela taxa de filtração glomerular estimada. Os valores

séricos de creatinina e úrea foram considerados alterados quando superiores a 1,4mg/dL e 45mg/dL, respectivamente. Para cálculo da taxa de filtração glomerular estimada usou-se a equação proposta pela Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (TFG CKD/PI), sendo considerada alterada quando seu valor foi $<90\text{mL/min}$. A taxa de filtração glomerular $>120\text{mL/min}$ foi considerada como hiperfiltração glomerular.

3.5. Tamanho da Amostra

Berks et al (2009) mostraram que a incidência de hipertensão arterial, dois anos após o parto, em mulheres que tiveram pré-eclâmpsia foi de 18,1% (IC95% 11,1–25,5%). Considerando-se que a diferença em relação à nossa população estudada fosse de 7% e 95% de confiança, seria necessário 115 pacientes para avaliar a prevalência de HA em mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia grave após três, seis e 12 meses da ocorrência do parto.

3. 6. Considerações Éticas

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp – protocolo CEP 4452-2013 (anexo III).

3.7. Análise Estatística

Os resultados foram tabulados em planilha de Microsoft Excel[®] e posteriormente pelo software IBM[®] SPSS[®] Statistics version 22 (2013). Para as variáveis categóricas foram calculadas as frequências e respectivos intervalos de confiança. As variáveis contínuas são apresentadas por meio de média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis. Foi considerado nível de significância de 5%.

4. Resultados

A proposta do estudo foi acompanhar por um ano mulheres que tiveram pré-eclâmpsia grave na sua última gestação. No período analisado, janeiro de 2010 a julho de 2016, participaram do estudo 167 mulheres, que deveriam ter sido avaliadas em três momentos: três, seis e 12 meses pós-parto. Entretanto, pela descontinuidade do seguimento, não foi possível avaliar cada paciente em todos os momentos do estudo. Assim, analisamos os dados de forma transversal nos três momentos, conforme apresentado na figura 1.

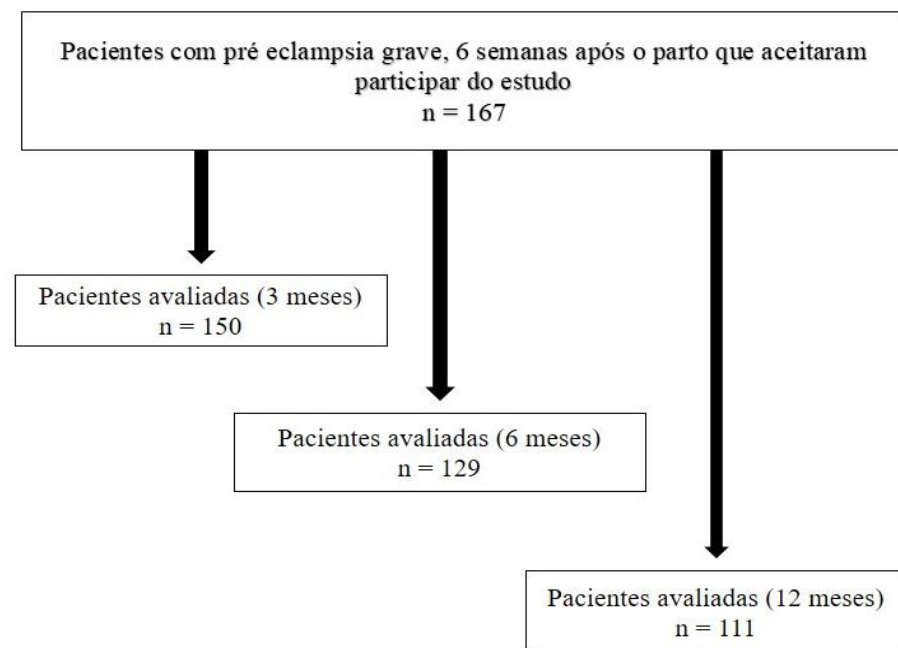


Figura 1. Fluxo das pacientes em cada momento da avaliação.

Na tabela 1 encontram-se as características demográficas da população inicial, onde verificamos média de idade de 27 anos, predomínio da cor branca (83,1%) e semelhança entre a percentagem de primíparas e multíparas. Em relação ao IMC houve predomínio de pacientes eutróficas (36,7%) e com sobrepeso (33,5%). A média de ganho de peso na gestação foi de 14 kg.

Tabela 1. Características demográficas da população estudada.

Características	n = 167	%
Idade (anos)		
	27,9 ± 7,0	
Cor		
Branca	138	83,1
Paridade		
Primípara	88	53,0
IMC (Kg/m²)*		
Baixo peso	6	3,8
Eutrófica	58	36,7
Sobrepeso	53	33,5
Obesidade	41	26,0
Ganho de peso		
	14,2 ± 7,7	

* 9 pacientes sem informação do IMC pré-gravídico.

Valores expressos em média ± desvio padrão para variáveis contínuas; números absolutos e percentagens para variáveis categorizadas.

IMC: Índice de Massa Corpórea pré-gestacional ou de primeiro trimestre.

A tabela 2 apresenta a classificação e a caracterização da gravidade do quadro de pré-eclâmpsia. Quanto a classificação, observamos que a pré-eclâmpsia precoce (53,4%) e a tardia (46,6%) se distribuíram de maneira equivalente. Dentre os critérios que definem a pré-eclâmpsia como grave, destacam-se a crise hipertensiva (81,4%), a proteinúria (55,9%) e a manifestação clínica de iminência de eclâmpsia (49,7%). A maior concentração de proteinúria foi de 36 gramas/24h. Ressalta-se que, as duas situações de maior gravidade da doença, eclâmpsia e síndrome HELLP, estiveram presentes em 7,2% e 6,6% dos casos, respectivamente.

Tabela 2. Classificação (precoce e tardia) e caracterização dos critérios de gravidade da pré-eclâmpsia.

Variáveis	n= 167	%
Pré-eclâmpsia		
Precoce (< 34 semanas)	87	53,4
Tardia (≥ 34 semanas)	76	46,6
Crítérios de gravidade *		
PAS≥160mmHg e/ou PAD≥ 110mmHg	136	81,4
Proteinúria ≥ 2g	85	55,9
Eclâmpsia	12	7,2
Eclâmpsia Iminente	83	49,7
Síndrome HELLP	11	6,6
Alterações Laboratoriais**	31	18,6
Creatinina plasmática > 1,2 mg/dL	10	6,1
Edema Agudo de Pulmão	3	1,8
Oligúria	10	6,0

* Pacientes podem ter manifestado mais que um dos critérios de gravidade

**Alterações laboratoriais de gravidade, porém sem critérios de definição para a síndrome HELLP.

A tabela 3 apresenta a média dos valores de pressão arterial, determinados na consulta médica e por meio da MAPA. Verifica-se que, em média os valores de pressão arterial, sistólica e diastólica, apresentam-se dentro da faixa de normalidade desde o 3º mês pós-parto. De modo semelhante, os valores das pressões avaliadas pela MAPA também se encontram, em média, dentro dos valores de normalidade nas 24 horas, 12 horas de vigília e 12 horas de sono. A média do descenso noturno para PAS foi atenuada nos três momentos de avaliação. A PAD apresentou descenso noturno fisiológico.

Tabela 3. Média e desvio padrão dos valores de PA (mmHg), avaliados em consulta médica e pela MAPA no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

	3 meses		6 meses		12 meses	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
PA/consultório	n=145		n=124		n=105	
	120±13,1	78±10,4	120±11,4	77±9,3	117±11,6	75±9,7
MAPA	n=54		n=49		n=50	
24 horas	123±10,4	77 ±8,4	118 ±8,8	73 ±7,7	121±7,8	75±7,4
Vigília	126±10,4	80 ±8,3	121±9,1	76 ±8,0	123±8,0	78±8,0
Sono	115±11,6	67 ±9,8	111±9,2	65 ±7,8	112 ±8,3	66±9,0
Descenso noturno	8,5±5,1	15,3±7,3	8,1±5,7	14,0±8,1	9,3±4,9	15,0±10,6

PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica

Porém, quando se avalia a percentagem de hipertensão arterial nos três momentos estudados, verifica-se que sua prevalência é importante (tabela 4), independente do método usado para diagnóstico. O diagnóstico da hipertensão arterial variou de 8,5% a 15,1% quando se utilizou a aferição casual de consultório e de 34,7% a 48,1% quando se utilizou a MAPA (tabela 4).

Tabela 4. Prevalência de hipertensão arterial (PA em consultório e MAPA) com três, seis e 12 meses pós-parto.

	3 Meses		6 Meses		12 Meses	
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
PA/consultório	22/145	15,1 (10,2-21,9)	16/124	12,9 (8,1-19,9)	9/105	8,5 (4,5-15,4)
MAPA/24h	26/54	48,1 (35,3-61,1)	17/49	34,7 (22,9-48,6)	19/50	38,0 (25,8-51,8)
PA e/ou MAPA	39/150	26,0 (19,6-33,5)	26/129	20,1 (14,1-27,8)	25/111	22,5 (15,7-31,1)

PA = Pressão Arterial; MAPA = Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Na tabela 5 encontram-se as porcentagens de pacientes que, no 3º, 6º e 12º mês pós-parto apresentaram alteração da pressão arterial avaliada pela MAPA, estratificada de acordo com cada período avaliado (pressão arterial sistólica e diastólica nas 24 horas, pressão arterial sistólica e diastólica no período de vigília e durante o sono).

Tabela 5. Número e percentagem de valores da MAPA alterados, estratificados de acordo com os períodos de avaliação do método no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

	3 meses (n= 54)		6 meses (n= 49)		12 meses (n= 50)	
	n	% (IC 95)	n	% (IC 95)	N	% (IC 95)
Média da pressão arterial (24h)						
PAS ≥ 130 mmHg	17	31,4 (20,6-44,7)	6	12,2 (5,7-24,2)	6	12,0 (5,6-23,8)
PAD ≥ 80 mmHg	17	31,4 (20,6-44,7)	7	14,2 (7,0-26,6)	12	24,0 (14,3-37,4)
Média da pressão arterial (vigília)						
PAS ≥ 135 mmHg	13	24,0 (14,6-36,9)	3	6,1 (2,1-16,5)	4	8,0 (3,1-18,8)
PAD ≥ 85 mmHg	15	27,7 (17,6-40,8)	6	12,2 (5,7-24,2)	9	18,0 (9,7-30,8)
Média da pressão arterial (sono)						
PAS ≥ 120 mmHg	20	37,0 (25,4-50,3)	11	22,4 (13,0-35,8)	8	16,0 (8,3-28,5)
PAD ≥ 70 mmHg	22	40,7 (28,6-54,0)	12	24,4 (14,6-38,0)	14	28,0 (17,4-41,6)
Descenso noturno						
Padrão não Dipper (< 10%)	31	57,4 (44,1-69,6)	29	59,1 (45,2-71,7)	28	56,0 (42,3-68,8)

PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica.

Observa-se que, com três meses pós-parto o exame de MAPA mostrou a o maior taxa de alterações (24,0% a 40,7%), com exceção do padrão não Dipper (57,4%). Apesar da queda dos valores da pressão arterial aferida em consultório e do percentual de alterações na MAPA com seis e 12 meses, chama a atenção que as taxas de pressão arterial sistólica (22,4% e 16,0%) e diastólica (24,5% e 28,0%) noturnas alteradas ainda são altas. Também chama a atenção a prevalência extremamente alta do padrão não Dipper nos três momentos da MAPA.

Houve apenas três relatos de distúrbios do sono durante a realização da MAPA, um em cada momento de sua aplicação. Deve-se ressaltar que, 11%, 30% e 14% de mulheres que apresentaram MAPA normal estavam usando medicação anti-hipertensiva, com três, seis e 12 meses pós-parto, respectivamente.

Deve-se ressaltar que o número de exames de MAPA alterados, 74% no 3º mês, 65,3% no 6º mês e 66,0% no 12º mês, é maior que o número de diagnósticos de hipertensão arterial identificado pela MAPA, 48,1% no 3º mês, 34,6% no 6º mês e 38,0% no 12º mês. Esse achado se deve ao fato de que a alteração da MAPA inclui, além do diagnóstico de hipertensão arterial, a avaliação do descenso noturno.

Na tabela 6 verifica-se a correlação entre os métodos usados para determinação da pressão arterial (medida da pressão arterial durante consulta médica

versus MAPA). Observa-se concordância (PA normal e alterada nos dois métodos) de 59,0%, 63,6% e 65,8% nas avaliações realizadas no 3º, 6º e 12º mês pós-parto, respectivamente. Na ausência de hipertensão a concordância foi de 44,8%, 56,8% e 61,3% nos três momentos avaliados. No diagnóstico da hipertensão arterial a concordância foi de apenas 14,2%, 6,8% e 4,5%. Chama a atenção o percentual de hipertensão arterial diagnosticada pela MAPA mas com PA de consultório normal (27,3% a 36,7%).

Tabela 6. Correlação entre a PA avaliada em consulta médica e pela MAPA.

	3 meses (n=49)		6 meses (n= 44)		12 meses (n= 44)	
	n	% (IC 95)	n	% (IC 95)	n	% (IC 95)
PA normal e MAPA normal	22	44,8 (31,8-58,6)	25	56,8 (42,2-70,3)	27	61,3 (46,6-74,2)
PA alterada e MAPA normal	2	4,0 (1,1-13,7)	4	9,0 (3,5-21,1)	1	2,2 (0,4-11,8)
PA normal e MAPA alterada	18	36,7 (24,6-50,7)	12	27,2 (16,3-41,8)	14	31,8 (20,0-46,5)
PA alterada e MAPA alterada	7	14,2 (7,0-26,6)	3	6,8 (2,3-18,2)	2	4,5 (1,2-15,1)

A tabela também mostra a superioridade da MAPA, quando comparada com a aferição da PA no consultório, no diagnóstico da hipertensão arterial (50,9 vs 18,2%, 34,0 vs 15,8% e 36,3 vs 6,7%) nos momentos estudados.

A média dos valores séricos de uréia e creatinina não apresenta diferença nos momentos analisados. Porém, chama a atenção os valores médios da taxa de filtração glomerular estimada (TFG CKD-PI), assim como os altos índices de taxa de filtração superior a 120 mL/min. (tabela 7).

Tabela 7. Média e desvio padrão das concentrações séricas de uréia e creatinina e, taxa de filtração glomerular com três, seis e 12 meses pós-parto.

	3 meses (n=119)		6 meses (n=101)		12 meses (n=93)	
	Média ± DP		Média ± DP		Média ± DP	
Creatinina (mg/dL)						
	0,7±0,1		0,6±0,1		0,6±0,1	
Ureia (mg/dL)						
	27,1±8,5		27,1±5,7		24,6±6,3	
TFG CKD-PI* (mL/min)						
	118,9±13,8		120±11,4		122,7±10,4	
TFG CKD-PI						
	<i>n</i>	% (IC 95)	<i>n</i>	% (IC 95)	<i>n</i>	% (IC 95)
< 90mL/min	7	5,8 (2,8-11,6)	4	3,9 (1,5-9,7)	1	1,0 (0,1-5,8)
90-120mL/min	41	34,4 (26,5-43,3)	34	33,6 (25,2-43,3)	27	29,0 (20,7-38,9)
≥ 120mL/min	71	59,6 (50,6-68,0)	63	62,3 (52,6-71,2)	65	69,8 (59,9-78,2)
Taxa de filtração alomerular (Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration)						

As tabelas 8 e 9 apresentam as concentrações de albuminúria e proteinúria em 24 horas nos momentos estudados, verificando-se que a mediana das concentrações da proteinúria não apresenta alteração. Porém, o percentil 75 identificou a albuminúria maior ou igual a 20 µg/min nos três momentos estudados.

Tabela 8. Concentrações de albuminúria e proteinúria determinadas no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

	3 meses		6 meses		12 meses	
Albuminúria (µg/min)						
	P₂₅	4,3	P₂₅	4,0	P₂₅	2,1
	P₅₀	11	P₅₀	11,4	P₅₀	8,0
	P₇₅	39,5	P₇₅	26,2	P₇₅	22,0
Proteinúria (g/24h)						
	P₂₅	0,05	P₂₅	0,05	P₂₅	0,05
	P₅₀	0,10	P₅₀	0,9	P₅₀	0,9
	P₇₅	0,21	P₇₅	0,14	P₇₅	0,14

Quando avaliamos a presença de albuminúria positiva (≥20µg/min), constatamos alto percentual de mulheres que apresentam essa alteração (33,3%, 33,3,% e 26,8%) no 3º, 6º e 12º mês pós-parto, respectivamente. Esses dados mostram

um percentual constante de albuminúria positiva independentemente do momento estudado. Concentração de proteinúria $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ foi identificada em 17,5%, 7,0% e 6,6% das mulheres avaliadas nos mesmos momentos.

Tabela 9. Prevalência de mulheres com albuminúria e proteinúria positivas no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

	3 meses		6 meses		12 meses	
	<i>n</i>	% (IC 95)	<i>n</i>	% (IC 95)	<i>n</i>	% (IC 95)
Albuminúria $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$	28/84	33,3 (24,1-43,9)	26/78	33,3 (23,8-44,3)	19/71	26,7 (17,8-38,0)
Proteinúria $\geq 300 \text{ mg}/24 \text{ horas}$	18/103	17,4 (11,3-25,9)	6/85	7,0 (3,2-14,5)	5/76	6,5 (2,8-14,4)
Albuminúria e/ou proteinúria positiva	41/113	36,2 (28,0-45,4)	29/86	33,7 (24,6-44,2)	21/77	27,2 (18,5-38,1)

Na tabela 10 observam-se as taxas de concordância e discordância entre a positividade de proteinúria e de albuminúria, verificando-se alta taxa de proteinúria e albuminúria negativas e alta taxa de albuminúria positiva, quando a proteinúria é negativa. Esses achados são semelhantes nos três momentos avaliados.

Tabela 10. Número e percentagem de concordância e discordância entre a positividade de albuminúria e proteinúria no 3º, 6º e 12º mês pós-parto.

	3 meses (<i>n</i> =74)		6 meses (<i>n</i> = 64)		12 meses (<i>n</i> = 63)	
	<i>n</i>	% (IC 95)	<i>n</i>	% (IC 95)	<i>n</i>	% (IC 95)
Proteinúria negativa e albuminúria negativa	45	60,8 (49,4-71,1)	41	64,0 (51,8-74,7)	44	69,8 (57,6-79,7)
Proteinúria positiva e albuminúria negativa	4	5,4 (2,1-13,0)	1	1,5 (0,2-8,3)	1	1,5 (0,2-8,4)
Proteinúria negativa e albuminúria positiva	20	27,0 (18,2-38,0)	19	29,6 (19,9-41,7)	15	23,8 (14,9-35,6)
Proteinúria positiva e albuminúria positiva	5	6,7 (2,9-14,8)	3	4,6 (1,6-12,9)	3	4,7 (1,6-13,0)

É importante ressaltar que, alguns desses exames, considerados normais, são de mulheres em uso de medicação anti-hipertensiva (10% no 3º mês, 25% no 6º mês e 13% no 12º mês-pós-parto).

O gráfico 1 mostra a prevalência da hipertensão arterial ou de lesão renal independente do método de avaliação usado. Observa-se a persistência de grande percentual de alteração da pressão arterial e/ou da perda protéica ao longo do período estudado (3 meses: 26,0% e 36,2%, 6 meses: 20,1% e 33,7%, 12 meses: 22,5% e 27,2%).

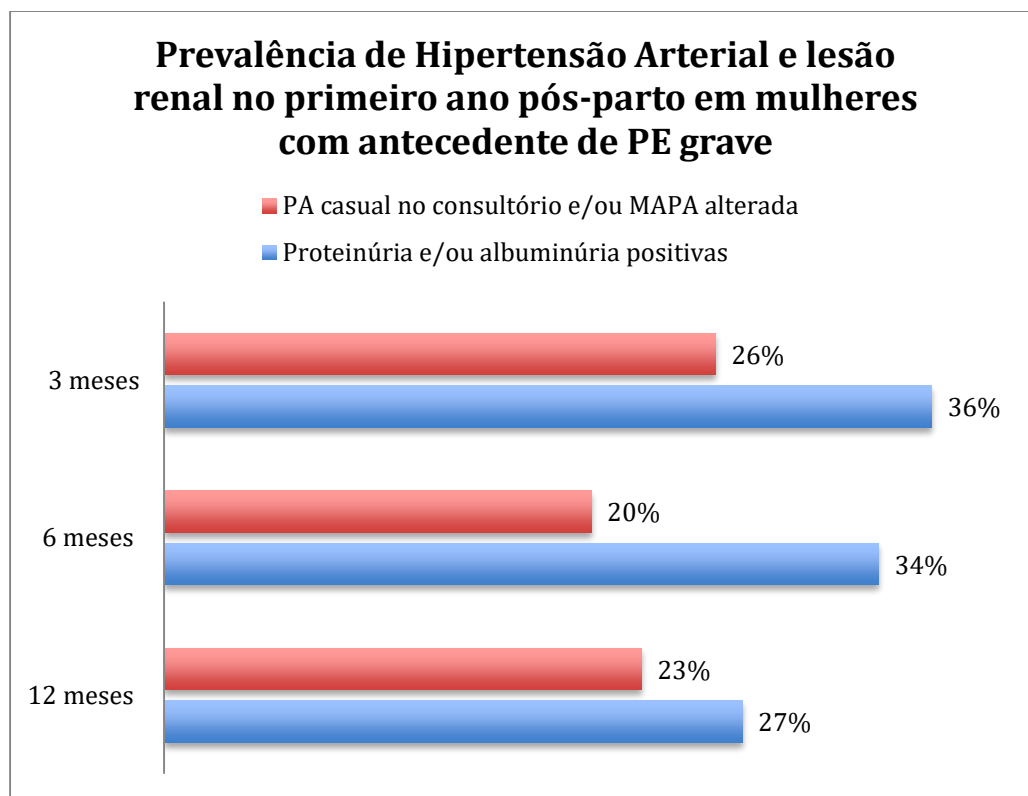


Gráfico 1. Percentual de hipertensão arterial e da perda protéica com três, seis e 12 meses após o parto em mulheres com antecedente de PE grave.

5. Discussão

O conhecimento da fisiopatologia e da história natural das doenças é essencial para o correto diagnóstico e consequente controle terapêutico. Esse princípio é cada vez mais aceito e verdadeiro também para a obstetrícia. Entre as principais intercorrências obstétricas, a pré-eclâmpsia, uma doença específica da gravidez e com caráter transitório ao período gravídico puerperal, é alvo de novas investigações quanto a sua “transitoriedade” e a “normalização” de todo quadro após a resolução da gravidez.

A literatura (Mosca et al., 2011; White et al., 2016; Auger et al., 2017; Behrens et al. 2017; Ghossein-Doha et al., 2017) chama a atenção para o aumento do risco cardiovascular na população de mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia, e assim, atualmente a American Heart Association (AHA) e o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) incluem a pré-eclâmpsia como fator de risco para doença cardiovascular (Mosca et al., 2011; Bushnell et al., 2014 e ACOG, 2013). Esse risco é multifatorial e está associado aos antecedentes familiares, hábitos de vida e índice ponderal, assim como, a presença de hipertensão arterial, doença renal crônica, diabetes mellitus e dislipidemias.

No presente estudo, que acompanhou mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia grave durante o primeiro ano pós-parto, focamos a investigação sobre o comportamento da pressão arterial e a persistência de algum sinal de comprometimento renal. A pressão arterial foi avaliada pela aferição casual em consultório e pela MAPA. O comprometimento renal foi avaliado pelas concentrações séricas de ureia e de creatinina, bem como pela determinação da proteinúria, da albuminúria e da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada.

A população estudada se constituiu de puérperas com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave. A análise dos dados demográficos e da classificação da pré-eclâmpsia (precoce e tardia) revela que essa população é jovem, com idade média de 28 anos, com predomínio da raça branca e metade constituída de primíparas, não havendo diferenças quanto o tipo de pré-eclâmpsia precoce ou tardia. Chama atenção os valores do índice de massa corpóreo (IMC) pré-gravídico, que mostra significativo percentual de sobrepeso e obesidade, que somados, correspondeu a mais da metade (59,5%) da população estudada. O sobrepeso e a obesidade são considerados hoje uma epidemia mundial, refletindo mudanças nos hábitos alimentares e o sedentarismo na população. Esses fatores, por si só, são de alto risco para o desenvolvimento de

doenças como a hipertensão arterial e o diabetes mellitus, assim como para o aumento do risco cardiovascular (Kenchiah S et al, 2012; Lu Y et al, 2014; Wormser D et al, 2011).

Entre os critérios que definiram a gravidade da doença verificamos predomínio da crise hipertensiva, da proteinúria maior ou igual a 2g/24h e dos sintomas de comprometimento cerebral (eclampsia iminente), sendo que 69,5% das mulheres manifestou mais que um critério.

A análise da pressão arterial pela aferição casual de consultório é o procedimento-padrão para o diagnóstico e seguimento do indivíduo com hipertensão arterial. No presente estudo fez o diagnóstico de hipertensão arterial em 15,2% dos casos com três meses, 12,9% com seis meses e 8,6% com 12 meses pós-parto, taxas consideradas elevadas, uma vez que a expectativa era de, nesse tempo, ocorrer a normalização da pressão arterial (Bramham K et al., 2013). Porém, quando realizamos o diagnóstico de hipertensão arterial pela MAPA, esse percentual aumentou para 48,1%, 34,7% e 38,0% nos mesmos momentos, respectivamente. A concordância dos métodos variou de 59,2% a 65,9%, chamando atenção que, as maiores taxas de hipertensão arterial diagnosticadas pela MAPA se relacionaram com pressão casual de consultório normal (36,7%, 27,3% e 31,8%), também denominada de hipertensão mascarada. Esse dado é de extrema relevância clínica já que a hipertensão mascarada esta associada a um maior risco cardiovascular e taxa aumentada de lesões de órgão-alvo semelhante à hipertensão sustentada (Pierdomenico et al, 2011; Angeli F et al, 2010; Kotsis V et al, 2008; Bobrie F et al, 2008). Foram raros (4,1%, 9,1% e 2,3%) os casos com pressão arterial alterada na medida de consultório e com resultado normal quando avaliada pela MAPA, conhecida como hipertensão do jaleco branco e portanto, não incluídos no cálculo da prevalência da hipertensão arterial (gráfico 1).

Essa discrepância, entre os métodos de diagnóstico da hipertensão arterial, se deve ao fato de que a aferição da pressão arterial casual de consultório está sujeita a fatores de erro, destacando-se o número reduzido de aferições, a influência do observador e do ambiente onde a medida é realizada. Por outro lado, a MAPA permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial durante 24 horas, enquanto a paciente realiza suas atividades habituais na vigília e durante o sono. Além disso, é um método que permite uma boa reprodutibilidade e avaliação do efeito das drogas anti-hipertensivas.

O tempo necessário para a normalização da pressão arterial e da proteinúria pós-parto em mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia não está claro. Apesar de diretrizes internacionais indicarem que a normalização da pressão deve ocorrer até três meses pós-parto (NHBPE, 2002; ACOG, 2002), em 2009, Berks et al. encontrou com dois anos pós-parto, em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia, uma prevalência de hipertensão arterial de 16% e proteinúria residual de 2%.

A análise das variáveis que constituem a MAPA mostra um percentual alto de alterações quando esse método foi aplicado no 3º mês pós-parto. Ao ser aplicado com seis e 12 meses, esse percentual diminuiu, porém manteve uma percentagem de alterações relativamente constante nos dois períodos. Merece destaque a prevalência da hipertensão noturna, que no 6º e 12º mês pós-parto variou de 16% a 28% e da hipertensão diurna que, nos mesmos momentos variou de 6% a 18%, respectivamente, às custas principalmente da pressão arterial diastólica. Vale a pena ressaltar a presença não desprezível de mulheres que apresentaram MAPA normal, mas que estavam sob o efeito de medicação anti-hipertensiva.

O uso das variáveis obtidas pela MAPA possibilita estabelecer melhor prognóstico dos desfechos primários, ou seja, eventos cardiovasculares maiores. Os valores de pressão arterial sistólica nas 24 horas, em vigília e durante o sono apresentam correlações consistentes com lesões de órgão-alvo, morbidade e mortalidade cardiovascular (Conen et al, 2008), enquanto as médias de pressão arterial diastólica apresentam correlação direta com desfechos cardiovasculares fatais e não fatais (Kikuya M et al, 2007; Segal R et al, 2005; Kikuya M et al, 2005).

Uma variável obtida pela MAPA que merece destaque é o descenso noturno do valor da pressão sistólica e diastólica inferior a 10% do valor da pressão da vigília. Fisiologicamente, se espera queda dos valores pressóricos sistólicos e diastólicos durante o sono. No presente estudo, essa variável esteve alterada em mais de 50% das mulheres, independente do período estudado. Segundo a literatura, mesmo em indivíduos normotensos o descenso inferior a 10% se relaciona a pior prognóstico cardiovascular, correlacionando-se com a presença de alterações estruturais cardíacas (Hoshida et al., 2003; Soyly et al., 2009), sinais sugestivos de disfunção do sistema nervoso autônomo (Myredal et al., 2010), aumento da excreção urinária de albumina (Soyly et al., 2009) e tolerância diminuída à glicose (Li et al, 2008). Apesar de, no presente estudo, encontrarmos poucos relatos referindo qualidade ruim do sono, esse é um dado que não pode ser ignorado durante o puerpério, uma vez que noites mal

dormidas e sono superficial são comuns e podem interferir nos resultados e em sua análise.

A função renal, no período de um ano pós-parto, foi avaliada pela determinação sérica de ureia e de creatinina, e por parâmetros que identificam a perda protéica pela urina. Os valores médios das concentrações de ureia e de creatinina estiveram na faixa da normalidade. Entretanto, a taxa de filtração glomerular estimada identificou pequeno, porém importante, percentual de mulheres que apresentaram baixa taxa de filtração glomerular. Outro achado que merece destaque foram os altos índices de filtração glomerular superior a 120mL/min, pois, embora se desconheça seu significado, a literatura relata associação de “hiperfiltração” glomerular com aumento de risco para doença renal crônica no indivíduo obeso (Chagnac A et al., 2000).

O aumento da filtração glomerular é uma ocorrência fisiológica durante a gravidez, porém a persistência desse padrão no puerpério remoto merece melhor investigação. No presente estudo, a identificação de perda protéica na urina com três, seis e 12 meses pós-parto mostrou-se mais frequente do que o esperado, porém está de acordo com a literatura (Bellamy L et al, 2007). Seu diagnóstico variou entre 6,5% a 17,4% quando avaliada pela proteinúria e entre 26,7% a 33,3% quando avaliada pela albuminúria. O percentual de concordância entre os dois exames foi considerável nos três períodos (67,5%, 68,7% e 74,6%) e influenciado pelos resultados negativos. Porém, a prevalência de albuminúria positiva com proteinúria negativa se mostrou extremamente alta e constante nos três momentos, resultado que deve ser valorizado. A albuminúria decorre do extravasamento de albumina pela parede capilar do glomérulo, conseqüente ao aumento da pressão ou da permeabilidade glomerular. A presença de albuminúria é reconhecida como uma forma de doença renal leve, sabendo-se que, a doença renal crônica é um fator de risco para doença cardiovascular (Polonsky TS and Locatelli F, 2010).

Na literatura existem apenas dois relatos de coorte que usaram as mesmas variáveis que o nosso estudo. O estudo de Kase et al. (2014), que avaliou com três e seis meses pós-parto 54 mulheres com diagnóstico de PE grave, encontrando a prevalência de hipertensão arterial de 27,8% e 14,8%, respectivamente. Esses autores encontraram proteinúria residual de 31,5% e 1,8% e estimaram a taxa de filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft-Gault, encontrando também uma taxa de filtração elevada. O outro estudo é de Ditisheim et al. (2018), que avaliou 115

mulheres com o diagnóstico de pré-eclâmpsia três meses pós-parto. A principal divergência encontrada entre este estudo e o nosso foi o seu melhor desempenho da medida casual da pressão arterial de consultório no diagnóstico da hipertensão arterial (57,2% vs 15,2%). Esse dado também interferiu nos diagnósticos de hipertensão do jaleco branco (17,9% vs 4,1%) e da hipertensão mascarada (11,6% vs 36,7%). A hipertensão diurna foi diagnosticada em 23,8% (vs 32%), hipertensão noturna em 33,6% (vs 37%), padrão não-Dipper em 56,1% (vs 57,4 %) e a albuminúria em 56,1% (vs 33,3%).

Analisando em conjunto, os dois parâmetros propostos para identificar o comprometimento cardiovascular (pressão arterial) e renal, verificamos que mesmo com um ano após a resolução de uma gestação complicada por pré-eclâmpsia grave, 23% e 27% dessas mulheres mantêm alteração da pressão arterial e da função renal, respectivamente. Embora esse período possa ser curto para se projetar o futuro cardiovascular dessas mulheres, esses dados sugerem que se estabeleça para elas um programa de seguimento preventivo.

Apesar da falta de clareza da fisiopatologia, em relação à associação entre pré-eclâmpsia e doença cardiovascular o reconhecimento da pré-eclâmpsia como fator de risco para essa doença e o acidente vascular cerebral é de extrema importância, para se estruturar o acompanhamento pós-parto dessas mulheres. O primeiro passo para essa estruturação talvez seja a ampla divulgação desse risco para a população, assim como para a classe médica, obstetras e clínicos. A literatura (Brown MC et al, 2013; Seely EW et al, 2013; MacDonald SE et al, 2007; Young B et al, 2012) relata grande desconhecimento médico, e consequentemente das pacientes, da associação pré-eclâmpsia com hipertensão arterial e doença cardiovascular, mesmo após a American Heart Association (AHA) e o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) reconhecerem a pré-eclâmpsia como um fator de risco importante. O antecedente de pré-eclâmpsia é negligenciado na determinação do risco cardiovascular, ou porque a mulher não sabe ou não lembra que teve a doença, ou porque o médico não valoriza ou questiona sobre esse antecedente. O segundo passo é estruturar um protocolo de acompanhamento, específico, para essa população. A AHA recomenda para essas mulheres a implantação de ações de redução de risco como o combate ao tabagismo, sedentarismo e controle do peso. Como essas mulheres apresentam aumento de risco para hipertensão arterial e diabetes, essas doenças devem ser pesquisadas com certa regularidade, assim como as dislipidemias.

Ainda não existe orientação sobre a partir de que momento , mas há a recomendação de que se inicie a partir do 6º mês pós-parto. Em 2013, o ACOG emitiu uma orientação direcionada ao seguimento de mulheres que tiveram pré-eclâmpsia pré-termo ou recorrente, que incluía avaliação anual de pressão arterial, IMC, glicemia e perfil lipídico. Outros protocolos têm sido propostos e recomendam fluxogramas de seguimento diferentes, de acordo com fatores gestacionais como a alteração do fluxo útero-placentário, a presença de biomarcadores e os valores de proteinúria pós-parto (Piccoli et al, 2017). Com base nos resultados encontrados no presente estudo, sugerimos a incorporação da MAPA e da albuminúria no seguimento pós-parto das mulheres com antecedente de PE grave.

A execução do presente estudo mostrou algumas dificuldades, sendo a principal a perda de seguimento de algumas mulheres ao longo do estudo, que impediu uma avaliação longitudinal dos dados. Entre os fatores que colaboraram com isso, destacam-se a falta de percepção da importância do seguimento, fato observado principalmente entre as adolescentes ou as que estavam clinicamente bem e a dificuldade para vir ao serviço por morar em outra cidade ou por não ter com quem deixar o recém-nascido. Outras dificuldades incluíram a não realização dos exames, principalmente da urina de 24 horas e da MAPA e a não determinação da proteinúria e da albuminúria pela falta de coleta da urina de 24 horas e/ou de kit no laboratório para realizar a dosagem da albuminúria. A maior dificuldade para realizar a MAPA se relacionou com o agendamento do exame, devido à disponibilidade de poucos aparelhos para suprir a demanda do serviço.

6. Conclusões

Nas condições em que foi realizado o presente estudo, pode-se concluir que, no primeiro ano pós-parto de mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia grave verificou-se que:

- Um elevado percentual de mulheres apresentou hipertensão arterial e lesão renal residual no 3º mês pós-parto, e que este permaneceu alto nas avaliações com seis e 12 meses.
- A hipertensão arterial foi diagnosticada tanto pela medida da pressão arterial casual no consultório como pela MAPA, porém, a MAPA se mostrou o melhor exame para realizar o diagnóstico.

- Das alterações identificadas pela MAPA, as mais frequentes se relacionaram com os valores médios pressóricos diastólicos, em todos os momentos (24 horas, vigília e sono), e a presença do padrão não-Dipper.
- A taxa de lesão renal residual, caracterizada pela presença de albuminúria $\geq 20\text{mcg/min}$ e/ou proteinúria $\geq 300\text{mg/24h}$, se mostrou alta nos três momentos estudados, identificando-se a albuminúria como o melhor exame para essa finalidade, uma vez que registrou maior número de casos, principalmente nas avaliações com seis e 12 meses pós-parto.

7. Considerações finais

Apesar de estar bem estabelecido o papel da MAPA no diagnóstico e no acompanhamento clínico dos pacientes hipertensos, seu uso na prática obstétrica ainda não foi definido. Em 2014, Brown fez uma análise do uso da MAPA na prática obstétrica e chama a atenção para a boa tolerância do método durante a gravidez e sua importância para determinar os valores de normalidade da pressão arterial, para o diagnóstico diferencial, no segundo trimestre, entre hipertensão arterial sistêmica e hipertensão do jaleco branco e para investigar os quadros hipertensivos no puerpério. Quanto ao uso da MAPA no acompanhamento de mulheres com pré-eclâmpsia, o autor, descreve associação da hipertensão arterial identificada pela MAPA, principalmente noturna, com desfechos desfavoráveis maternos e fetais. Porém, devido ao baixo valor preditivo do método acredita que não há, no momento, justificativa para o seu uso na prática clínica. O descenso noturno fisiológico parece estar preservado nas gestações normais, porém a literatura (Steyn DW et al., 2008; Gupta H et al., 2011) relata aumento da prevalência do padrão não-Dipper nas gestações complicadas pela hipertensão gestacional e pela pré-eclâmpsia. A persistência dos altos índices desse padrão no primeiro ano pós-parto, observados no nosso estudo, pode significar a ação de fatores atuando no aumento do risco cardiovascular.

Deve-se ressaltar que, apesar do conhecimento da superioridade da MAPA no diagnóstico e acompanhamento dos quadros hipertensivos, esse método ainda é pouco utilizado, principalmente no SUS. Essa é uma questão não só econômica, uma vez que a incorporação do método no diagnóstico e tratamento de indivíduos hipertensos pode representar redução nos custos que varia de 674 mil a 2,5 milhões de dólares por mil indivíduos por cinco anos (Fukunaga et al, 2008).

Na população que participou do presente estudo, as mulheres que apresentaram alguma alteração residual da pré-eclâmpsia receberam apoio do grupo que prestou assistência:

- As que tiveram diagnóstico de PE grave muito precoce (menor que 27 semanas de gestação) foram investigadas para trombofilias e lúpus eritematoso sistêmico.
- As que permaneceram hipertensas, após completar o seguimento de um ano, foram informadas quanto ao diagnóstico e encaminhadas para seguimento no serviço de referência.
- As que apresentaram proteinúria e/ou albuminúria positivas, após completar o seguimento de um ano, foram informadas quanto ao diagnóstico e encaminhadas para seguimento no ambulatório de Glomerulopatias (HC-FMB-Unesp).

8. Referências bibliográficas

1. American College of Obstetrics and Gynecologists, Task Force on Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
2. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment. *Am J Hypertens*. 2010; 23:941–948. doi: 10.1038/ajh.2010.112.
3. Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profittós J, Paradis G. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart*. 2017; 103(3):235-43.
4. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Thilaganathan B, Boyd HA. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ*. 2017; 358:j3078.
5. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2007;335(7627):974.
6. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008; 26:1715–1725. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282fbcedf.
7. Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, Poiati JR, Romão-Veiga M, Peraçoli JC, Thilaganathan B. Maternal Hypertrophy and Diastolic Dysfunction and Brain Natriuretic Peptide Concentration in Early and Late Pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017. [Epub ahead of print]
8. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2006;11(5):309-16.
9. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum Management of Hypertension. *BMJ*. 2013; 346: 894.
10. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28(1):1-19.
11. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exper Pharmacol Physiol*. 2014; 41:16-21.

12. Burton GJ, Charnock-Jones DS, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138(6):895-902.
13. Bushnell C, McCollough LG, Awad IS, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(5):1545–1588.
14. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 278: 817-22.
15. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO 2012). *Kidney International Supplements*. 2013; 3:1.
16. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26(7):1290-9.
17. Corwin J, Hendrick W. Relation of hypertensive toxemia of pregnancy to chronic cardiovascular disease. *Journal of the American Medical Association*. 1927; 88:457–9.
18. de Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2010;32(12):609-16.
19. Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B, Vial Y, Irion O, Burnier M, Boulvain M, Pechère-Bertschi. Prevalence of Hypertensive Phenotypes after Preeclampsia: a Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2018; 71: XX-XX. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09799.
20. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(3):130-7.
21. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical–pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 1981;60:267–76.
22. Fukunaga H, Ohkubo T, Kobayashi M, Tmaki Y, Kikuya M, Obara T, et al. Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. *J Hypertens* 2008; 26(4):685-90.
23. Ghossein-Doha C, van Neer J, Wissink B, Breetveld NM, de Windt LJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Janssen MC, Heidema WM, Scholten RR, Spaanderman ME. Pre-eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(1):143-9.

24. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2012;36(1):56-9.
25. Gupta H, Singh RK, Singh U, Mehrotra S, Verma NS, Baranwal N. Circadian pattern of blood pressure in normal pregnancy and preeclampsia. *J. Obstet. Gynecol. India* 2011; 61: 413–7.^[1]_{SEP}26.
26. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al. (2013h). 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardio-vascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). *Chronobiol Int*. 30:355–410.
27. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, Ojima T, Shimada K. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am. J. Hypertens*. 2003; 16:434–438.
28. Kase FF, Njukeng FA, Kengne AP, Ashuntantang G, Mbu R, Halle MP, AT. Postpartum Trend in Blood Pressure Levels, Renal Function and Proteinuria in Women with Severe Preeclampsia in Sub-Sahara Africa: a 6-months Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014; 14:134.
29. Kalafat E & Thilaganathan B. Cardiovascular Origins of Preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29(6):883-89.
30. Kanchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305–13.
31. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005; 45(2):240-5.
32. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115(16):2145-52.

33. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, Papamichael C, Lekakis J, Germanidis 44. G, Hatzitolios A, Rizos Z, Sion M, Zakopoulos N. Target organ damage in^[11]“white coat hypertension” and “masked hypertension”. *Am J Hypertens*. 2008; 21:393–399. doi: 10.1038/ajh.2008.15.
34. Li L, Soonthornpun S, Chongsuvivatwong V. Association between circadian rhythm of blood pressure and glucose tolerance status in normotensive, non-diabetic subjects. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2008; 82:359–363.
35. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209(6): 544.
36. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014;383(9921):970–83.
37. MacDonald SE, Walker M, Ramshaw H, Godwin M, Chen XK, Smith G. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of hypertension: what do Ontario prenatal care providers know, and what do they communicate? *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; 29(9):705–710.
38. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55:1026–39.
39. Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;100(3):252-6.
40. Myredal A, Friberg P, Johansson M. Elevated myocardial repolarization lability and arterial baroreflex dysfunction in healthy individuals with nondipping blood pressure pattern. *Am. J. Hypertens*. 2010; 23:255–259.
41. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Piña IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr,

- Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK; American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(12):1404-23.
42. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*. 2011; 24:52–58. doi: 10.1038/ajh.2010.203. ^{[[1]]}_{SEP}
 43. Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Spotti D, Giacchino F, Attini R, Limardo M, Maxia S, Fois A, Gammara L, Todros T. A Best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian Study Group on Kidney and pregnancy. *Nephrol*. 2017; 30:307-17.
 44. Polonsky TS and Locatelli F. The Contribution of Early Nephropathy to Cardiovascular Risk. *Cardiol Clin*. 2010; 28: 427-36.
 45. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183(1):S1-S22.
 46. Seely EW, Rich-Edwards J, Lui J, et al. Risk of future cardiovascular disease in women with prior preeclampsia: a focus group study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13:240.
 47. Seely EW, Tsigas E, Rich-Edwards JW. Preeclampsia and Future Cardiovascular Disease in Women: How good are the data and how can we manage our patients? *Seminars in Perinatology*. 2015; 39: 276-83.
 48. Segà R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111(14):1777-83.
 49. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.

50. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2015; xxxxxxxx.
51. Soyulu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H. Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. *Circ. J.* 2009; 73:899–904.
52. Steyn DW, Odendaal HJ, Hall DR. Diurnal blood pressure variation in the evaluation of early onset severe pre-eclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 138: 141–6.^[1]_[SEP]
53. Suzuki H, Watanabe Y, Arima H, Kobayashi K, Ohno Y, Kanno Y. Short- and long-term prognosis of blood pressure and kidney disease in women with a past history of preeclampsia. *Clinical Experimental Nephrology*. 2008;12:102–9.
54. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359:800–9.
55. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *American Journal of Hypertension*. 2008;21(5):521-6.
56. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009;24:147-58.
57. White WM, Mielke MM, Araoz PA, Lahr BD, Bailey KR, Jayachandran M, Miller VM, Garovic VD. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(4):519.e1-519.e8.
58. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377(9771):1085–95.
59. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012; 31(1):50–58.

ANEXO I – FICHA DE SEGUIMENTO AMBULATORIAL (CASO NOVO)

AMBULATÓRIO DE PUERPÉRIO E HIPERTENSÃO - FICHA 1 – CASO NOVO E PARTO

ETIQUETA

DATA DE ATENDIMENTO: __/__/__.

IDADE: PROFISSÃO: RAÇA: 1 ☐ branca 2 ☐ negra 3 ☐ parda 4 ☐ amarela

GRAU DE INSTRUÇÃO: 1 ☐ 1º grau 2 ☐ 2º grau 3 ☐ 3º grau 4 ☐ nenhum 99 ☐ s/inf.

NATURALIDADE:

PROCEDÊNCIA:

ENDEREÇO 1:

ENDEREÇO 2:

TELEFONES/CONTATO:

Fixos: 1 ()

Celulares: 1 ()

2 ()

2 ()

3 ()

3 ()

ANTECEDENTES FAMILIARES (grau de parentesco)

1 ☐ SIM

2 ☐ NÃO

HAS 1 ☐ pai 2 ☐ mãe 3 ☐ irmãos 4 ☐ tios 5 ☐ primos 6 ☐ avôs 99 ☐ s/inf

DIABETES 1 ☐ pai 2 ☐ mãe 3 ☐ irmãos 4 ☐ tios 5 ☐ primos 6 ☐ avôs 99 ☐ s/inf

CORONARIOPATIA 1 ☐ pai 2 ☐ mãe 3 ☐ irmãos 4 ☐ tios 5 ☐ primos 6 ☐ avôs 99 ☐ s/inf

TROMBOEMBOLISMO/AVC 1 ☐ pai 2 ☐ mãe 3 ☐ irmãos 4 ☐ tios 5 ☐ primos 6 ☐ avôs 99 ☐ s/inf

PRÉ-ECLÂMPSIA 1 ☐ mãe 2 ☐ irmã 99 ☐ s/inf

ANTECEDENTES PESSOAIS (duração, tratamentos e complicações)

1 ☐ SIM

2 ☐ NÃO

1 ☐ HAS

2 ☐ AVC

3 ☐ DM, SOMP

4 ☐ TROMBOSE

5 ☐ OBESIDADE

6 ☐ LUPUS

7 ☐ TIROIDOPATIA

PESO AO NASCER: ANTECEDENTE MATERNO NA GRAVIDEZ: 1 ☐ PE 2 ☐ RCIU 99 ☐ s/inf.

ANTECEDENTES OBSTETRICOS (excluir a paridade dessa gravidez)					
		GESTA	PARA	ABORTOS	CESÁREAS
G1	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
	1 ☐ Aborto				1 ☐ HA/PE
					2 ☐
G2	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
	1 ☐ Aborto				1 ☐ HA/PE
					2 ☐
G3	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
	1 ☐ Aborto				1 ☐ HA/PE
					2 ☐
G4	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
	1 ☐ Aborto				1 ☐ HA/PE
					2 ☐
G5	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
	1 ☐ Aborto				1 ☐ HA/PE
					2 ☐
G6	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
	1 ☐ Aborto				1 ☐ HA/PE
					2 ☐
G7	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
	1 ☐ Aborto				1 ☐ HA/PE
					2 ☐
G8	1 ☐ Aborto				
	2 ☐ PT	1 ☐ Vaginal	1 ☐ Nasc. vivo		Peso/nascer
		2 ☐ Cesárea	2 ☐ Nasc. morto		
	3 ☐ Termo		3 ☐ Óbito neonatal (28d)		Complicações
					1 ☐ HA/PE
					2 ☐

GRAVIDEZ ATUAL			
DUM:/...../.....		1º US (...../...../.....):	
MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS			
Estatura:	Peso inicial:	IMC pré-gestacional:	
Peso pré-gravídico:	Peso final:	IMC final:	
Ganho de peso:			
PRESSÃO ARTERIAL (no pré-natal)			
PAD	x.....x.....	x.....x.....	Média:x.....
PAS	x.....x.....	x.....x.....	Média:x.....
IG DO DIAGNÓSTICO DE PE/HG: 1 ☐ precoce (<34 sem) 2 ☐ tardia (≥ 34 sem) 99 ☐ s/inf.			
CRITÉRIO DE GRAVIDADE		1 ☐ SIM	2 ☐ NÃO
1 ☐ crise hipertensiva (PAS≥160 ou PAD≥110mmHg) 2 ☐ proteinúria (≥2g/24h) 3 ☐ eclâmpsia 4 ☐ eclâmpsia iminente (fosfenas, escotomas, epigastralgia, cefaléia) 5 ☐ síndrome HELLP 6 ☐ HELLP parcial 7 ☐ edema agudo de pulmão 8 ☐ oligúria 9 ☐ nenhum			
HÁBITOS			
TABAGISMO			
Já fumou	1 ☐ sim	2 ☐ não	
Por quanto tempo?			
Numero de cigarros/dia			
Parou a quanto tempo?			
Atualmente você esta fumando?	1 ☐ sim	2 ☐ não	
Quantos cigarros/dia?			
ATIVIDADE FÍSICA			
Tem alguma atividade física regular?	1 ☐ SIM	2 ☐ NÃO	
Se SIM, qual?			
Quantas vezes/semana			
Duração			
A quanto tempo faz			
Horas sentado/dia durante a semana:			
Horas sentado/dia nos finais de semana:			
TROCA DE PARCEIRO	1 ☐ sim	2 ☐ não	55 ☐ não se aplica (primigesta) 99 ☐ s/inf

RESUMO DA INTERNAÇÃO/PARTO

.....

.....

.....

.....

.....

EXAME FÍSICO

PRESSÃO ARTERIAL PRÉ PARTO		
.....X.....	X.....	Média: x
.....X.....	X.....	
PRESSÃO ARTERIAL PÓS PARTO		
.....X.....	X.....	Média: x
.....X.....	X.....	
EDEMA		
1 ☐ não	2 ☐ MMII	3 ☐ Generalizado

EXAMES				
FUNÇÃO RENAL				
DATA				
Ácido úrico				
Ureia				
Creatinina				
Proteinúria 24h				
Clearance de creatinina medido				
Clearance de creatinina estimado				
Potássio				
FUNÇÃO HEPÁTICA				
TGO				
TGP				
Bilirrubina total				
Haptoglobina				
DHL				
HEMOGRAMA				
Hematócrito				
Hemoglobina				
Plaquetas				
OUTROS				
Proteína C reativa	I			
Albumina				
MEDICAMENTOS				
GESTAÇÃO		PUERPÉRIO		
droga	Dose Max/dia	Droga	Dose Max/dia	
1 ☐ Nenhuma		1 ☐ Nenhuma		
2 ☐ Lasix		2 ☐ Lasix		
3 ☐ HCT		3 ☐ HCT		

AMBULATÓRIO DE PUERPÉRIO E HIPERTENSÃO - FICHA 1 – CASO NOVO E PARTO

4 ☐ Metildopa	4 ☐ Metildopa
5 ☐ Pindolol	5 ☐ Pindolol
6 ☐ Nifedipina	6 ☐ Nifedipina
7 ☐ Hidralazina EV	7 ☐ Hidralazina EV
8 ☐ Nipride	8 ☐ Nipride
9 ☐ Sulfato de Mg	9 ☐ Sulfato de Mg
10 ☐ Captopril	10 ☐ Captopril
11 ☐ Atensina	11 ☐ Atensina
12 ☐ Sangue	12 ☐ Sangue
13 ☐ Outros	13 ☐ Outros

DADOS DO PARTO			
PARTO			
Data:	Idade gestacional:		
Tipo de parto:	1 ☐ vaginal	2 ☐ cesárea	
	1 ☐ espontâneo	2 ☐ induzido	
	Cesárea/indicação:		
Sexo fetal:	1 ☐ masculino	2 ☐ feminino	
	1 ☐ feto vivo	2 ☐ feto morto	
Peso ao nascer:			
Classificação RN	1 ☐ PIG	2 ☐ AIG	3 ☐ GIG
Apgar	1º minuto: 5º minuto:		
1 ☐ Óbito neonatal	2 ☐ Alta		
COMPLICAÇÕES MATERNA PÓS-PARTO			
1 ☐ sim	2 ☐ não	99 ☐ s/inf	Se SIM , qual?
Entrevistador:			

ANEXO II – FICHA DE SEGUIMENTO AMBULATORIAL (RETORNO)

AMBULATÓRIO DE PUERPÉRIO E HIPERTENSÃO - FICHA 2 (Retorno pós-parto)

IDENTIFICAÇÃO / ETIQUETA

DATA DE ATENDIMENTO: __/__/____.

VISITA DE PUERPÉRIO: ☐ 6 semanas ☐ 3º mês ☐ 6º mês ☐ 12º mês

QUEIXAS/INTERROGATÓRIO SINTOMATOLÓGICO

.....
.....
.....

TABAGISMO

☐ não

☐ sim

Se SIM, determinar o número de cigarros/dia fumados:

PROCUROU SERVIÇO MÉDICO, desde a ultima consulta. Se SIM, qual o motivo:

.....

Sinais e sintomas

☐ Cefaléia

☐ Trombose

☐ Dispnéia

☐ Hipertensão arterial

☐ Outro

ALEITAMENTO MATERNO

☐ Exclusivo

☐ Complementar

ANTICONCEPÇÃO

☐ não iniciou atividade sexual

☐ Barreira

☐ Progesterona

☐ Laqueadura

☐ DIU

EXAME FÍSICO

PRESSÃO ARTERIAL NA CONSULTA (4 medidas)

1	x..... (pré-consulta)	PAS	Máxima:	PAS - Média:
2	x.....		Mínima:	
3	x.....	PAD	Máxima:	PAD - Média:
4	x.....		Mínima:	

PRESSÃO ARTERIAL AMBULATORIAL (pelo menos 1x/sem)

PA sistólica	Máxima:	Média:
	Mínima:	
PA diastólica	Máxima:	Média:
	Mínima:	

FC/Pulso:bpm	
EDEMA E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	
EDEMA, se S/M	☐ MMII ☐ Generalizado
Peso: Estatura:	IMC:

MEDICAMENTOS EM USO	
☐ Nenhum	
☐ Lasix	Dose Max/dia:.....
☐ Hidroclorotiazida	Dose Max/dia:.....
☐ Alfa metil-dopa	Dose Max/dia:.....
☐ Pindolol	Dose Max/dia:.....
☐ Nifedipina	Dose Max/dia:.....
☐ Captopril	Dose Max/dia:.....
☐ Atensina	Dose Max/dia:.....
☐ Outros	Dose Max/dia:.....

CONDUTA	
ORIENTAÇÃO ANTICONCEPCIONAL	
☐ Barreira	☐ Progesterona ☐ Laqueadura ☐ DIU
MEDICAÇÕES	
.....	
.....	
.....	
SOLICITAR	
☐ MAPA	
☐ Exames bioquímicos	
☐ GTT 75g/insulina	
☐ Perfil lipídico	
☐ ECO/Doppler/esfigmocar/bioimpedância	
RETORNO:/...../.....	

ANEXO III – APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FMB



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 04 de Fevereiro de 2013

Of. 20/2013

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Roberto Antônio Araújo Costa
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof. Roberto,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4452-2013) Evolução pós-parto da pressão arterial e da função renal em mulheres com pré-eclâmpsia grave, a ser conduzido por Vossa Senhoria, com a colaboração de Vanessa dos Santos Silva, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 04/02/2013.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP