

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

Geila de Moraes Pereira

**Efeito da Síndrome Hipertensiva Gestacional no prognóstico
neonatal de recém-nascidos prematuros.**

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.

Orientadora: Profa. Adjunta Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

**Botucatu
2018**

Geila de Moraes Pereira

Efeito da Síndrome Hipertensiva Gestacional no
prognóstico neonatal de recém-nascidos
prematurados.

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.

Orientadora: Profa. Adjunta Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

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

Pereira, Geila de Moraes.

Efeito da Síndrome Hipertensiva Gestacional no
prognóstico neonatal de recém-nascidos prematuros / Geila
de Moraes Pereira. - Botucatu, 2018

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

Orientador: Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Capes: 40101088

1. Hipertensão na gravidez. 2. Pré-eclâmpsia. 3.
Prematuros. 4. Recém-nascidos. 5. Prognóstico.

Palavras-chave: Hipertensão Gestacional; Pré-eclâmpsia;
Recém-nascido prematuro; prognóstico.

Sumário

Introdução.....	4
Objetivo.....	7
Material e Método	
– Delineamento do estudo.....	7
– Aspectos Éticos.....	7
– Tamanho amostral.....	8
– Critérios de seleção e inclusão.....	8
– Variáveis do Estudo.....	9
– Definição das variáveis.....	10
Análise estatística.....	11
Resultados	11
Discussão.....	16
Conclusão.....	22
Referências Bibliográficas.....	23

INTRODUÇÃO: O grave acometimento placentário na pré-eclampsia precoce gera preocupação quanto às repercussões dessa doença no concepto.

OBJETIVO: Determinar se o desfecho neonatal de prematuros de mães com pré-eclampsia precoce é pior em comparação aos de mães normotensas.

MÉTODO: Estudo prospectivo de coorte, envolvendo todos os prematuros < 34 semanas de gestação, nascidos de mães com pré-eclampsia, em uma Maternidade terciária, no período de junho de 2013 a maio de 2016. Esses prematuros foram pareados pela idade gestacional com os próximos nascimentos de mães normotensas, na proporção 1:2. Critério de Inclusão: gestação única, nascimento no Serviço, idade gestacional < 34 semanas e ausência de malformações congênitas múltiplas. Variáveis de estudo: dados maternos, gestacionais, de nascimento e evolução durante a internação. Desfecho: alta sem morbidades graves (hemorragia periintra-ventricular 3-4, displasia broncopulmonar, retinopatia). Na comparação entre os 2 grupos utilizou-se o teste t de Student ou Mann-Whitney, Qui-quadrado ou teste Exato de Fischer.

RESULTADOS: Foram estudados 140 prematuros de mães com pré-eclampsia e 280 no grupo controle. A idade gestacional média foi 30 ± 2 semanas. No grupo pré-eclampsia o sofrimento fetal, corticóide antenatal e cesariana foram mais frequentes; os prematuros nasceram menores, tiveram mais hipotermia e hipoglicemia, e receberam com maior frequência nutrição parenteral. Entretanto o desfecho não diferiu entre os grupos: 71% do grupo pré-eclampsia e 74% do controle tiveram alta sem morbidades graves.

CONCLUSÃO: A pré-eclampsia precoce não piorou o prognóstico dos prematuros no curto prazo e a maioria deles teve alta sem morbidades graves.

Palavras-chave: Pré-eclampsia, Hipertensão gestacional, Recém-nascido prematuro, Prognóstico

INTRODUCTION: The severe placental involvement in early-onset preeclampsia raises concern about the effect of this disease on the concept. **OBJECTIVE:** To determine if the neonatal outcome of preterm infants born to preeclamptic mothers is worse than those of normotensive mothers.

METHOD: Prospective cohort study involving all preterm infants <34 weeks of gestation, born to mothers with preeclampsia, in a tertiary Maternity from June 2013 to May 2016. These preterm infants were matched by gestational age with those of normotensive mothers, in a 1: 2 ratio. Inclusion criteria: single gestation, inborn, gestational age <34 weeks and absence of multiple congenital anomalies. Study variables: maternal, gestational, birth and neonatal data. Outcome: discharge without severe morbidities (periintraventricular hemorrhage 3-4, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy). In the comparison between the 2 groups, Student's t-test or Mann-Whitney test, Chi-square test or Fischer's exact test were used.

RESULTS: 140 premature infants of preeclamptic mothers and 280 in the control group were studied. The mean gestational age was 30 ± 2 weeks. In the pre-eclampsia group, fetal distress, antenatal steroid use and cesarean section were more frequent; the neonates were born smaller, had more hypothermia and hypoglycemia, and received more frequent parenteral nutrition. However, the neonatal outcome did not differ between groups: 71% of the pre-eclampsia group and 74% of the control group were discharged without severe morbidity.

CONCLUSION: Early-onset preeclampsia did not impair the prognosis of preterm infants in the short time and most of them were discharged without severe morbidities.

Key words: Pre-eclampsia; Gestational hypertension; Preterm, infant; Prognosis

Introdução

A síndrome hipertensiva da gestação (SHG) incide em 10 a 20% das gestações, com as maiores cifras em gestações gemelares, primíparas e em mulheres com antecedente de pré-eclâmpsia. Essa síndrome constitui a complicação médica mais frequente da gravidez e é a principal causa de morbidade materna, fetal e neonatal, bem como uma indicação frequente para o nascimento prematuro. A pré-eclâmpsia é a manifestação mais importante da SHG, sendo responsável por mais da metade dos casos (ACOG, 2002; Roberts et al, 2005; Duley, 2009; Rugolo et al, 2011).

A definição mais aceita da síndrome hipertensiva da gestação foi proposta pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP, 2000), que utilizou como critério diagnóstico de hipertensão, a pressão arterial de 140 / 90 mmHg ou mais, em 2 ocasiões com intervalo de pelo menos 4 horas. Segundo o NHBPEP são classificadas quatro categorias de hipertensão na gestação:

- Hipertensão gestacional: aquela que se manifesta após 20 semanas de gestação.
- Pré-eclâmpsia: desenvolvimento de hipertensão após 20 semanas de gestação, associada com proteinúria (≥ 300 mg em urina de 24 horas), em mulher previamente normotensa.
- Hipertensão arterial crônica: quando se manifesta antes da gravidez ou antes da 20ª semana de gestação ou persiste por mais de 12 semanas após o parto.
- Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial crônica: pré-eclâmpsia diagnosticada em mulher previamente hipertensa.

Um aspecto de preocupação obstétrica na pré-eclâmpsia é a possibilidade desta evoluir para formas mais graves, seja a eclâmpsia, ou a Síndrome HELLP (Peraçoli & Parpinelli, 2005). Em 2013, com base nas evidências disponíveis, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia, atualizou os critérios diagnósticos e a conduta obstétrica na pré-eclâmpsia, recomendando como

parâmetros para definição de pré-eclampsia grave, o nível pressórico, as alterações hematológicas, pulmonares e neurológicas maternas. Nessa definição, o grau de proteinúria e a restrição do crescimento fetal não são valorizados (ACOG, 2013).

A pré-eclampsia é uma doença de etiologia complexa e não completamente esclarecida, que tem início na inadequada placentação e envolve a participação de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo, fatores genéticos e imunológicos (Rugolo et al, 2011 e 2012).

Estudo em camundongos demonstrou a existência de dois subgrupos de pré-eclampsia, com distintas alterações bioquímicas e clínicas: pré-eclampsia precoce e pré-eclampsia tardia. Na doença precoce as alterações placentárias foram mais graves, a restrição do crescimento intrauterino foi mais intensa e a mortalidade fetal foi maior em relação à tardia (Rui-qiong et al, 2010).

Estudos clínicos recentes confirmaram a importância dessa diferenciação da pré-eclampsia considerada precoce com início antes da 34ª semana de gestação e tardia com surgimento após 34 semanas de gestação, mostrando que as duas apresentações são distintas, com mecanismos etiopatogênicos diferentes e podem ter influência distinta na decisão obstétrica de resolução da gestação. A pré-eclampsia tardia é mais frequente e associada à placentação levemente comprometida, enquanto que a pré-eclampsia precoce se associa a forma clínica mais grave, com importantes lesões isquêmicas na placenta, manifestações sistêmicas maternas e história familiar de hipertensão (Reis et al, 2010).

Na pré-eclampsia precoce há maior associação com recorrência da doença em gestações futuras e envolvimento genético mais acentuado, além de aumento significativo das complicações fetais e da morbimortalidade perinatal (Weiler et al, 2011; Boyd et al, 2013).

Uma das complicações fetais mais frequentes da pré-eclampsia é a restrição do crescimento intra-uterino, com incidência de 15 até mais que 50% de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (Roberts et al, 2005), além da prematuridade. Outras repercussões dessa doença materna para o

conceito incluem: baixo peso ao nascer, sofrimento fetal e maior risco de doenças neonatais (Ferrão et al, 2006; Barton et al, 2011; Rugolo et al, 2012).

Estudos epidemiológicos mostram que a pré-eclâmpsia contribui com 25 a 40% dos partos prematuros, que são indicados pela condição de risco materno e/ou fetal (Roberts et al, 2005; Sibai, 2005; Ananth & Vintzileos, 2006; Duley, 2009).

A prematuridade por si só tem grande impacto na morbidade e mortalidade neonatal, porém, prematuros de mães com pré-eclâmpsia despertam maior preocupação, pois há evidências de que esses conceitos são expostos ao aumento do estresse oxidativo devido à doença materna, o que tem sido implicado na patogênese de várias doenças neonatais (Trindade & Rugolo, 2007; Rugolo et al, 2011; Bharadwaj et al, 2017), e assim, a expectativa seria de pior prognóstico neonatal em prematuros de mães com pré-eclâmpsia (Roberts et al, 2005; Duley, 2009). Entretanto os dados de literatura são conflitantes quanto ao prognóstico neonatal dos recém-nascidos de mães hipertensas (Rugolo et al, 2012).

Segundo alguns autores a hipertensão pode gerar situação de estresse intra-útero, acelerando a maturação de órgãos e melhorando o prognóstico de prematuros (Shah et al, 1995; Evans et al, 2007); porém alguns estudos não encontraram diferenças na morbidade e mortalidade neonatal de prematuros de mães com pré-eclâmpsia (Friedman et al, 1995) ou documentaram maior morbidade nesses pacientes (Kurkinen-Raty et al, 2000; Bharadwaj et al, 2017). Assim, não está claro se os problemas neonatais apresentados pelos prematuros de mães com síndrome hipertensiva da gestação são decorrentes de efeito direto da doença materna ou apenas devido ao menor tempo de gestação.

Os desfechos neonatais nas gestações complicadas pela pré-eclâmpsia precoce são preocupantes e ainda pouco estudados, aspectos esses que motivaram a realização dessa pesquisa visando responder a seguinte questão:

Prematuros menores que 34 semanas filhos de mães com pré-eclâmpsia diferem dos prematuros de mães normotensas quanto às condições de nascimento e evolução neonatal?

A hipótese é que existem diferenças, com piores resultados neonatais nos prematuros de mães com pré-eclampsia.

Objetivo geral:

- Determinar se o desfecho neonatal de prematuros de mães com pré-eclampsia precoce difere em comparação aos de mães normotensas.

Objetivos específicos:

- Comparar os recém-nascidos prematuros (RN-PT) menores que 34 semanas filhos de mães com pré-eclampsia aos de mães normotensas quanto às características perinatais, condições de nascimento, morbidades e mortalidade durante a internação.

Material e Método

a) Delineamento do estudo

Estudo observacional prospectivo, de coorte, envolvendo todos os prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, nascidos de mães com pré-eclampsia, na Maternidade do HC da FMB-UNESP, no período de junho de 2013 a maio de 2016.

O grupo controle foi constituído concomitantemente, pareado pela mesma semana de idade gestacional, na proporção de 1:2. Após a inclusão de um prematuro de mãe com pré-eclampsia foram incluídos os próximos 2 nascimentos de mães normotensas.

b) Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo CEP (protocolo 4217-2012) e para todas as participantes do estudo foi solicitado o termo de consentimento livre e esclarecido.

c) Tamanho amostral:

A amostra correspondeu ao total de recém-nascidos prematuros menores que 34 semanas, de mães com pré-eclampsia, nascidos no Serviço durante o período de estudo, e que preencheram os critérios de inclusão.

d) Critérios de Seleção e Inclusão:

Os recém-nascidos prematuros foram selecionados ao serem admitidos na Unidade Neonatal, sendo incluídos os que preencheram os seguintes critérios:

- Nascimento na Maternidade do HC-FMB-Unesp;
- Gestação única;
- Idade gestacional < 34 semanas;
- Ausência de malformações congênitas múltiplas;

A presença de pré-eclampsia foi critério para constituição do grupo de estudo e a ausência de hipertensão materna caracterizou o grupo controle.

Pré-eclampsia foi definida pela manifestação de hipertensão após 20 semanas de gestação com pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg, aferida em 2 ocasiões com pelo menos 4 horas de diferença, e proteinúria > 0.3 g em 24 horas ou $\geq 1+$ proteinúria em fita reagente; ou na ausência de proteinúria, pela manifestação de hipertensão após 20 semanas de gestação associada com um dos seguintes: trombocitopenia (plaquetas $< 100\,000/\mu\text{l}$), insuficiência renal (creatinina sérica > 1.1 mg/dl ou aumento de duas vezes do valor basal de creatinina sérica na ausência de outra doença renal), alteração da função hepática (aumento da concentração das transaminases hepáticas duas vezes a normal), edema pulmonar, ou alteração neurológica ou visual (ACOG, 2013).

Não foram incluídos os prematuros de mães com hipertensão arterial crônica isolada.

Por ser um estudo de coorte não houve critério de exclusão.

e) Variáveis do Estudo:

As seguintes variáveis independentes foram investigadas:

- *Dados maternos e gestacionais*, incluindo: idade, diabetes, hipertensão, tabagismo, uso de corticóide antenatal (independente do número de doses), rotura prematura de membranas (independente do número de horas), sofrimento fetal (diagnosticado pela cardiotocografia ou ultrassonografia obstétrica), e tipo de parto.
- *Dados do nascimento*: idade gestacional (calculada pela melhor estimativa obstétrica, seja a data precisa da última menstruação ou a ultrassonografia obstétrica do primeiro trimestre), medidas antropométricas ao nascimento (peso, comprimento, e perímetros cefálico, torácico e abdominal), adequação do peso para a idade gestacional conforme curva de Fenton (2013), sexo, necessidade de reanimação ao nascer (caracterizada pelo uso de ventilação com pressão positiva), Apgar no 1º minuto (considerado boa vitalidade quando nota ≥ 7 e depressão neonatal grave quando ≤ 3) e no 5º minuto de vida (má recuperação quando < 7).
- *Morbidade na internação*: hipotermia na 1ª hora de vida (temperatura axilar $< 36^{\circ}\text{C}$); hipoglicemia nas primeiras 3 horas de vida (glicofita < 35); doença respiratória, cardiovascular, neurológica, gastrointestinal e infecção.
- *Procedimentos assistenciais*: assistência respiratória, uso de nutrição parenteral.
- Tempo de internação e necessidade de UTI.
- Alta ou óbito.

Desfechos de interesse:

- Alta sem morbidade grave.
- Morte ou morbidade grave (caracterizadas por: Displasia Broncopulmonar, Hemorragia Periventricular grave / Leucomalácia Periventricular, Enterocolite Necrosante e Retinopatia da Prematuridade).

Definição das variáveis:

- Síndrome do Desconforto Respiratório, foi definida pelos sinais e sintomas de desconforto respiratório progressivo nas primeiras 24 horas de vida, associados à necessidade de oxigênio e padrão radiológico sugestivo.
- Apnéia foi caracterizada por pausa respiratória associada a diminuição da saturação de oxigênio e/ou bradicardia.
- Assistência respiratória: considerado a necessidade de ventilação mecânica ou apenas CPAP nasal, e uso de surfactante.
- Persistência do Canal Arterial (PCA) com repercussão hemodinâmica considerado o diagnóstico ecocardiográfico, conforme protocolo do serviço, (diâmetro maior que 3 mm, relação AE/Ao >1,5, hiperfluxo pulmonar, fluxo diastólico retrogrado na Aorta descendente) ou clínico (precórdio hiperativo, fremito sistólico, pulso amplo, sopro ejetivo, taquicardia, taquipnéia, aumento das necessidades ventilatórias, hipotensão diastólica, acidose metabólica).
- Infecção: valorizada a presença de sepse confirmada (hemocultura +) ou clínica (hemocultura negativa), bem como infecção localizada, incluindo: meningite e pneumonia.
- Intolerância alimentar: caracterizada pela ocorrência de resíduos gástricos e/ou distensão abdominal, causando a suspensão da dieta e comprometendo sua progressão.
- Doença metabólica óssea: diagnosticada pelo valor de fósforo sérico < 4,0 mg/dL.

As morbidades graves foram assim definidas:

- Displasia Broncopulmonar: dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós concepcional.
- Enterocolite Necrosante (NEC): confirmada pela presença de pneumatose (estágio ≥ 2) conforme critério de Bell modificado por Walsh e Kliegman (1986).

- Hemorragia periintraventricular (HPIV): considerada grave quando classificada como graus III e IV, no diagnóstico ultrassonográfico, conforme Papile (1978).
- Leucomalácia Periventricular Cística: presença de pequenos cistos periventriculares, ao ultrassom de crânio, conforme De Vries (1993).
- Retinopatia da Prematuridade: distúrbio vasoproliferativo retiniano diagnosticado pelo oftalmologista na fundoscopia indireta.

e) Análise estatística:

Foi realizada inicialmente a análise descritiva da amostra, sendo as variáveis contínuas apresentadas em tabelas com cálculo de média e desvio padrão ou mediana e percentis. Média foi utilizada para variáveis com distribuição normal e a mediana para aquelas com distribuição não normal; as variáveis categóricas foram expressas pelo número e proporção de eventos.

Para testar as diferenças entre os grupos foi feita a estatística inferencial. No estudo das associações entre as variáveis categóricas foi empregado o teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de Student ou Mann-Whitney. Em todas as análises o nível de significância foi de 5%. O programa estatístico utilizado foi o Sigma Plot, versão 11.0.

Resultados:

Foi estudada uma amostra de 420 recém-nascidos menores que 34 semanas de gestação, sendo 140 filhos de mães com pré-eclampsia (PE) e 280 de mães normotensas (grupo controle). A idade gestacional média dos grupos foi 30 ± 2 semanas.

No grupo pré-eclampsia 18,5% das gestantes (n=26) apresentaram PE sobreposta à hipertensão crônica. Quanto às características demográficas maternas verificou-se que no grupo PE a idade média foi maior (28 ± 7 vs 24 ± 7 anos; $p < 0,001$).

Os principais dados da gestação estão apresentados na Tabela 1, onde se destaca que o uso de corticoide antenatal, a presença de sofrimento fetal e o parto cesáreo foram significativamente mais frequentes no grupo PE, enquanto que no grupo controle houve maior ocorrência de vulvovaginite e de rotura prematura de membranas.

Tabela 1: Variáveis maternas e gestacionais nos grupos PE e Controle

Variáveis	PE n=140	Controle n=280	Valor de p
Pré-Natal n (%)	128 (91%)	262 (94%)	0,547
Tabagismo n (%)	18 (17%)	48 (13%)	0,320
Diabetes Melitus n (%)	13 (9%)	15 (5%)	0,189
Infecção urinária 3º trimestre n (%)	15 (11%)	43 (15%)	0,250
Vulvovaginite n (%)	8 (6%)	36 (13%)	0,037
Rotura prematura membranas n(%)	5 (3%)	87 (31%)	<0,001
Corticóide antenatal n (%)	123 (88%)	221 (79%)	0,035
Sufrimento fetal n (%)	60 (43%)	47 (17%)	<0,001
Cesárea n (%)	131 (94%)	114 (41%)	<0,001

A Tabela 2 apresenta os principais dados do nascimento, verificando-se que no grupo PE as medidas antropométricas dos prematuros foram significativamente menores, com exceção do perímetro cefálico. As condições de vitalidade ao nascimento não diferiram entre os grupos.

Tabela 2: Dados de nascimento nos grupos de mães com PE e controle

Variáveis	PE N=140	Controle N=280	Valor de p
Peso (g) (mediana)	1250 (915 -1590)	1430 (1115 -1815)	<0,001
Comprimento (cm)	38 (35-40,5)	40 (36,5-42)	0,001
Perímetro Cefálico (cm)	28 (26-30)	28 (26-30)	0,530
Perímetro Torácico (cm)	24 (22-26,5)	26 (23,5-27,5)	<0,001
Perímetro Abdominal (cm)	22,7 (20-24,5)	24,5 (22-26)	<0,001
AIG n (%)	122 (87)	248 (88)	0,790
Reanimação Neonatal n (%)	87 (62)	150 (54)	0,117
APGAR 1º minuto $\leq$ 3	37 (26)	64 (23)	0,493
APGAR 5º minuto $<$ 7	18 (13)	53 (19)	0,154

AIG: adequado para a idade gestacional

A morbidade neonatal foi maior nos prematuros de mães com pré-eclampsia, como se observa na Tabela 3. Porém, não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo de internação (mediana 31 versus 25 dias nos grupos PE e Controle, respectivamente; $p=0,063$).

Tabela 3: Morbidade e evolução neonatal nos grupos PE e Controle

Variáveis	PE	Controle	Valor de p
	N=140	N=280	
Hipotermia n (%)	50 (36)	63 (22)	0,006
Hipoglicemia n (%)	39 (28)	46 (16)	0,009
SDR n (%)	86 (61)	154 (55)	0,250
Apnéia n (%)	47 (34)	121 (43)	0,073
Oxigênio aos 28 dias n (%)	23 (16)	49 (17)	0,891
Infecção Precoce n (%)	30 (21)	81 (29)	0,127
Infecção Tardia n (%)	50 (36)	72 (26)	0,052
Intolerância Alimentar n(%)	26 (19)	37 (13)	0,192
DMO n (%)	27 (19)	27 (10)	0,009
PCA n (%)	20 (14)	24 (9)	0,102

SDR: Síndrome Desconforto Respiratório; DMO: Doença Metabólica Óssea; PCA: Persistência do Canal Arterial

Os dados referentes à assistência neonatal encontram-se na Tabela 4, onde se verifica que a necessidade de internação em UTI neonatal, bem como de assistência respiratória foi alta nos 2 grupos, enquanto que o uso de nutrição parenteral foi mais frequente nos prematuros de mães com pré-eclampsia. Merece destaque nessa tabela que a frequência de aleitamento materno exclusivo na alta foi maior no grupo PE, embora sem significância estatística em comparação ao grupo controle (Tabela 4).

Tabela 4: Procedimentos assistenciais nos prematuros de mães com PE e controle.

Variáveis	PE	Controle	Valor de p
	N=140	N=280	
Necessidade de UTI n (%)	133 (95)	272 (97)	0,403
Uso de Surfactante n (%)	71 (51)	151 (54)	0,604
Ventilação Mecânica n (%)	62 (44)	140 (50)	0,317
CPAP nasal exclusivo n (%)	65 (46)	114 (41)	0,312
Nutrição Parenteral n (%)	102 (73)	171 (61)	0,023
Seio materno exclusivo na alta n (%)	84 (60)	148 (53)	0,199

Quanto aos desfechos neonatais, a maioria dos prematuros teve alta sem sequelas e não houve diferença entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5: Desfechos neonatais nos prematuros de mães com PE e controle

Variáveis	PE	Controle	Valor de p
	N=140	N=280	
Displasia broncopulmonar n (%)	10 (7)	18 (6)	0,945
HPIV graus 3-4 n(%)	10 (7)	24 (9)	0,752
Leucomalácia n(%)	4 (3)	10 (4)	0,923
Enterocolite Necrosante n (%)	8 (6)	10 (4)	0,443
Retinopatia da Prematuridade n (%)	5 (3)	8 (3)	0,921
Morte n (%)	20 (14)	39 (14)	0,960
Alta sem morbidades graves n (%)	100 (71)	206 (74)	0,727

HPIV= Hemorragia Periintraventricular

Discussão:

O presente estudo mostrou que a pré-eclampsia precoce não piorou a evolução neonatal e o prognóstico dos prematuros no curto prazo, o que é uma informação importante frente à escassez de dados, e os resultados inconclusivos, muitas vezes controversos quanto ao prognóstico de prematuros de mães com pré-eclampsia.

Considerando a fisiopatologia da pré-eclampsia, uma doença desencadeada pela inadequada placentação e que envolve a liberação de vários mediadores inflamatórios, aumento do estresse oxidativo, fatores anti-angiogênicos, e outros mediadores na circulação materna e placentária, existe preocupação que essas alterações possam também ocorrer na circulação fetal e neonatal, piorando a evolução dos recém-nascidos por efeito direto da doença materna (Amaral et al, 2017; Bharadwaj et, 2017). Entretanto, os achados deste estudo sugerem que a morbidade neonatal dos prematuros de mães com pré-eclampsia não é decorrente diretamente da doença materna e sim relacionada ao grau de prematuridade.

Dentre as morbidades neonatais de prematuros, os distúrbios respiratórios, especialmente a SDR é motivo de preocupação por sua elevada frequência. O efeito da PE na maturação pulmonar é controverso, sendo descrito tanto menor incidência de SDR (Shah et al, 1995) como maior risco dessa doença (Chang et al, 2004) em prematuros de mães com PE. No presente estudo a incidência de SDR não diferiu entre os grupos, entretanto há que se considerar que o uso de corticóide antenatal foi significativamente mais frequente no grupo PE, o que certamente colaborou na maturação pulmonar fetal, conforme classicamente documentado na literatura (Magann et al, 2017)

A incidência de SDR foi elevada, coerente com a baixa idade gestacional da amostra estudada (média de 30 semanas) e por esse motivo foi freqüente o uso de surfactante exógeno, bem como de ventilação mecânica. Porém, merece destaque que mais de 40% dos prematuros em ambos os grupos necessitaram apenas de CPAP nasal, o que está de acordo com a estratégia ventilatória gentil atualmente proposta, ou seja, uso precoce de CPAP nasal visando minimizar a necessidade de intubação e ventilação mecânica e reduzir a incidência de displasia broncopulmonar (Subramaniam et al, 2016). A literatura mostra benefícios no uso da assistência ventilatória gentil, com menores taxas de displasia broncopulmonar e ou óbito (Subramaniam et al, 2016; Nelin& Bhandari, 2017). Nesse sentido nossos resultados foram bastante satisfatórios, mostrando baixa incidência de displasia broncopulmonar (6-7%) nos dois grupos de estudo.

Considerando que o distúrbio da angiogênese faz parte da fisiopatologia da pré-eclampsia e também da displasia broncopulmonar, poderia ser esperado maior risco de displasia broncopulmonar em prematuros de mães com pré-eclampsia. Entretanto, os dados de literatura não são uniformes, havendo relatos de aumento (Backes et al, 2011; Ozkan et al, 2012), bem como diminuição (Yen et al, 2013) no risco de DBP em prematuros de mães com pré-eclampsia. Diferenças metodológicas, especialmente a variação na idade gestacional entre os estudos pode ter colaborado para a divergência nos resultados. Há ainda estudos que não encontraram associação entre pré-eclampsia e displasia broncopulmonar (O'Shea et al, 2012), incluindo estudo prévio realizado em nosso serviço que investigou marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em vias aéreas de prematuros de mães hipertensas nos primeiros dias de vida e não encontrou relação entre os níveis de biomarcadores e displasia broncopulmonar, e neste estudo a pré-eclampsia não foi fator independente de risco para displasia broncopulmonar (Madoglio et al, 2016). Um aspecto interessante foi apontado no estudo de coorte populacional EPIPAGE-2, que investigou a associação entre complicações gestacionais mediadas pela placenta e ocorrência de displasia broncopulmonar. Foram comparados 3 grupos de complicações gestacionais com disfunção placentária: distúrbio materno (hipertensão/pré-eclampsia), fetal (restrição do crescimento), materno e fetal. Os resultados mostraram que a pré-eclampsia materna isoladamente não foi fator de risco para displasia, enquanto que a restrição do crescimento fetal aumentou em 4 vezes a chance de displasia broncopulmonar, alertando para o papel lesivo da restrição do crescimento fetal no desenvolvimento pulmonar (Torchin et al, 2016).

Na pré-eclampsia precoce as alterações vasculares placentárias são intensas, podendo comprometer o crescimento e o bem-estar fetal, bem como o desenvolvimento vascular do concepto (Herzog et al, 2017). Assim, conforme já documentado na literatura, os resultados do presente estudo mostraram que a pré-eclampsia, comprometeu o bem-estar fetal, com elevada frequência de sofrimento fetal, e também prejudicou o crescimento intraútero, acarretando menores medidas antropométricas ao nascimento (Marsal, 2017). Entretanto,

não houve diferença entre os grupos quanto à necessidade de reanimação neonatal e quanto ao percentual de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, o que pode traduzir a adequação da intervenção nas gestações complicadas pela pré-eclampsia precoce, incluindo o uso frequente do corticóide antenatal e a resolução da gestação em tempo oportuno, evitando maiores complicações fetais como a restrição do crescimento.

Apesar de não ter sido caracterizada maior frequência de restrição do crescimento fetal nos prematuros de mães com pré-eclampsia, as medidas antropométricas ao nascimento foram todas menores, exceto o perímetro cefálico, sugerindo acometimento assimétrico do crescimento fetal, com preservação do desenvolvimento cerebral. Esse fato poderia explicar a maior incidência de hipotermia e hipoglicemia nas primeiras horas de vida, problemas esses que são frequentes na restrição assimétrica do crescimento fetal (Sharma et al, 2017).

Como a PE está associada a importantes alterações vasculares e comprometimento do fluxo sanguíneo placentário e fetal, há preocupação com os efeitos dessa doença no trato gastrointestinal do conceito, sendo relatado maior risco de enterocolite necrosante em prematuros cujas mães tiveram pré-eclâmpsia, especialmente se forem pequenos para a idade gestacional (Ray et al., 2001). Esse risco tem sido atribuído à ocorrência de fluxo anormal na circulação esplênica (Ersch et al, 2008), bem como ao aumento de mediadores pró-inflamatórios no conceito, refletindo a alteração imunológica causada pela pré-eclampsia no organismo materno (Marins et al, 2017)

As alterações do fluxo sanguíneo intestinal também têm sido associadas à maior dificuldade na progressão da dieta em prematuros de mães com PE (Ancel et al, 2005). Estudo retrospectivo mostrou que os prematuros de mães hipertensas iniciaram a dieta mais tardiamente, tiveram maior número de resíduos alimentares, mais complicações na progressão da dieta, maior demora para alcançar a dieta plena e maior dificuldade no ganho de peso (Ersch et al, 2008). O presente estudo não evidenciou risco aumentado de enterocolite necrosante associado à pré-eclampsia, nem efeito adverso significativo da

doença materna na tolerância alimentar dos prematuros; entretanto 19% dos filhos de mães com pré-eclampsia apresentaram sinais de intolerância alimentar, enquanto que no grupo controle isso ocorreu em 13%. Há que se destacar que a frequência de uso de nutrição parenteral foi significativamente maior no grupo pré-eclampsia, o que indiretamente sugere maior dificuldade na progressão da alimentação por via enteral.

Esse padrão nutricional evidenciado em nossos prematuros de mães com pré-eclampsia pode justificar a maior incidência de doença metabólica óssea, uma doença típica de prematuros e atribuída basicamente à inadequada oferta nutricional de cálcio e fósforo, fato esse associado à nutrição parenteral (Ramon et al, 2017).

Ainda em relação ao padrão alimentar evidenciado em nossos prematuros de mães com pré-eclampsia, tendo em vista o longo tempo de internação desses recém-nascidos destaca-se a taxa de 60% de aleitamento materno exclusivo na alta, que embora não ideal, pode ser considerada bastante satisfatória.

Em relação ao sistema nervoso central, alguns estudos sugerem que a pré-eclâmpsia pode ter papel protetor, com menor risco de hemorragia periventricular (HPIV) grave e de leucomalácia periventricular (LPV) (Ancel et al, 2005). Entretanto outros estudos não confirmam essa hipótese (Zupan-Simunek, 2010). Há que se considerar ainda que o sulfato de magnésio usado no tratamento da doença materna pode ser um fator que influencia no prognóstico do concepto, exercendo efeito neuroprotetor (ACOG, 2013). Revisão sistemática mostrou a efetividade do sulfato de magnésio em melhorar o prognóstico de neurodesenvolvimento, com menor risco de paralisia cerebral e de disfunção motora grossa; entretanto não houve diminuição do risco de HPIV e nem de leucomalácia (Doyle et al, 2014).

Em estudo prévio realizado em nosso serviço, envolvendo uma coorte de 381 prematuros de muito baixo peso, sendo 151 filhos de mães com pré-eclampsia, foi investigada a incidência de alterações ao ultrassom de crânio (HPIV e LPV) e os fatores de risco associados. Alterações ultrassonográficas foram significativamente menos frequentes no grupo PE (30% VS 45%, $p:0,007$);

entretanto na regressão logística a PE não foi fator independente de risco ou proteção, bem como o uso de sulfato de magnésio (Dados não publicados). No presente estudo, a incidência de alterações graves ao ultrassom de crânio não diferiu entre os grupos, foi baixa e dentro do esperado pelo grau de imaturidade da amostra estudada.

Outra doença do prematuro que preocupa, pois pode comprometer seu prognóstico e a qualidade de vida no longo prazo é a retinopatia da prematuridade, uma das maiores causas de cegueira infantil no mundo, com incidência inversamente proporcional à idade gestacional e peso ao nascer, chegando a atingir cifras de até 25% nos recém-nascidos muito imaturos (Fortes Filho, 2006; Schumann et al, 2010). Considerando o predomínio da condição anti-angiogênica associada com a pré-eclampsia, e a importante participação dos fatores angiogênicos na fisiopatologia da retinopatia da prematuridade, poderia ser esperado menor risco de retinopatia nos prematuros de mães com pré-eclampsia (Marins et al, 2017). Entretanto estudo recente mostrou que a pré-eclampsia não foi fator de risco ou de proteção para ROP (Alshaik et al, 2017).

Ao se avaliar os desfechos neonatais, o maior interesse de pesquisadores e clínicos é saber a taxa de sobrevivência sem doenças graves que comprometem o prognóstico futuro dos recém-nascidos, especialmente dos prematuros. Nesse sentido, o resultado mais importante desse estudo foi mostrar que 71% dos prematuros de mães com pré-eclampsia precoce tiveram alta sem morbidades graves, sugerindo que a pré-eclampsia, apesar de comprometer o bem-estar e o crescimento fetal, de causar maior morbidade neonatal, parece não aumentar o risco de morte ou sequelas em prematuros menores que 34 semanas.

O presente estudo tem algumas limitações, como o fato de não ter sido investigado a gravidade da pré-eclampsia, nem o uso de sulfato de magnésio nas gestantes, aspectos esses que podem influenciar na evolução dos prematuros. Entretanto, o grande tamanho amostral e o criterioso pareamento entre os grupos são os pontos fortes do estudo.

Conclusão:

- A pré-eclampsia precoce compromete o bem-estar e o crescimento fetal, mas não altera a vitalidade ao nascimento.
- A morbidade neonatal é maior nos prematuros de mães com pré-eclampsia precoce, mas a grande maioria (71%) desses prematuros sobrevive sem morbidades maiores que comprometem o prognóstico.
- O desfecho neonatal de prematuros de mães com pré-eclampsia precoce é satisfatório e não difere em comparação aos prematuros de mães normotensas.

Referencias Bibliográficas:

Alshaikh B, Salman O, Soliman N, Ells A, Yusuf K. Pre-eclampsia and the risk of retinopathy of prematurity in preterm infants with birth weight <1500 g and/or <31 weeks' gestation. *BMJ Open Ophthalmol.* 2017;1:e000049. DOI: 10.1136/bmjophth-2016-000049. eCollection 2017.

Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19: 61. DOI:10.1007/s11906-017-0757-7.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 77: 67-75.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion N° 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 727-28.

American College of Obstetricians and Gynecologists; Task force on hypertension in pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 1122-31.

Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *AM J Obstet Gynecol.* 2006;195: 1557-63.

Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M et al. Are maternal hypertension and small-for-gestacional age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 178-84.

Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. J Pregnancy. 2011; 2011:214365. doi: 10.1155/2011/214365

Barton JR, Barton LA, Istwan NB, Desch CN, Rhea DJ, Stanziano GJ, Sibai BM. Elective delivery at 34⁰(/)⁷ to 36⁶(/)⁷ weeks' gestation and impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204: 44.e1-5.

Bharadwaj SK, Vishnu Bhat B, Vickneswaran V, Adhisivam B, Bobby Z, Habeebullah S. Oxidative Stress, Antioxidant Status and Neurodevelopmental Outcome in Neonates Born to Pre-eclamptic Mothers. Indian J Pediatr. 2017; doi: 10.1007/s12098-017-2560-5. [Epub ahead of print].

Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. Am J Epidemiol. 2013; 178: 1611-19.

Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Husley T, Ebeling M. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 1414-17.

de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, de Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, Fiori HH, Procianoy RS, Leone CR; Brazilian Network on Neonatal Research. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a Brazilian Neonatal Research Network Study. J Trop Pediatr. 2014; 60: 415-21.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. N° CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33: 130-37.

Ersch J, Baezinger O, Bernet V, Bucher HU. Feeding problems in preterm infants of preeclamptic mothers. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44: 651-55.

Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F34-40.

Ferrão MH, Pereira AC, Gersgorin HC, Paula TA, Corrêa RR, Castro EC. Treatment effectiveness of hypertension during pregnancy. *Rev Assoc Med Bras*. 2006; 52: 390-94.

Fortes Filho JB. Retinopatia da prematuridade [artigo de revisão]. *Rev Bras Oftalmol*. 2006; 65: 246-58.

Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 1785-92.

Herzog EM, Eggink AJ, Willemsen SP, Slieker RC, Wijnands KPJ, Felix JF, Chen J, Stubbs A, van der Spek PJ, van Meurs JB, Steegers-Theunissen RPM. Early and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta*. 2017; 58: 122-32.

Kurkinen-Raty M, Koivisto M, Jouppila P. Preterm delivery for maternal or fetal indications: maternal morbidity, neonatal outcome and late sequelae in infants. *BJOG*. 2000; 107: 648-55.

Madoglio RJ, Rugolo LM, Kurokawa CS, Sá MP, Lyra JC, Antunes LC. Inflammatory and oxidative stress airway markers in premature newborns of hypertensive mothers. *Braz J Med Biol Res*. 2016; 49: e5160. doi: 10.1590/1414-431X20165160.

Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96: 395-409.

Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 1-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1401996. [Epub ahead of print].

Marsal K. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: placental disorders still not fully understood. *J Perinat Med*. 2017; 45: 775-77.

Nelin LD, Bhandari V. How to decrease bronchopulmonary dysplasia in your neonatal intensive care unit today and "tomorrow". *F1000Res*. 2017; 6: 539. DOI:10.12688/f1000research.10832.1 eCollection 2017.

O'Shea JE, Davis PG, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012; 71: 210-14.

Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 2681-5.

Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.

Peraçoli JC, Parpinelli MA. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27: 627-34.

Ramon AM, Espuelas CF, Calmarza CP, Gracia SR, Del Cacho MJO. Risk factors and biochemical markers in metabolic bone disease of premature newborns. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88: 487-94.

Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, Cabral AC. Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32: 584-90.

Report of National High Blood Pressure Education Program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: S1-S22.

Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population based study. *MJA*. 2005; 182: 332-35.

Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: Effect on the fetus and newborn. *NeoReviews* 2011; 12: e198-e206.

Rugolo LMSS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preclampsia: Early and Late neonatal outcomes. *NeoReviews* 2012; 13: 532-41.

Rui-qiong MA, Min-na S, Zi Y. Effects of preeclampsia-like symptoms at early gestational stage on feto-placental outcomes in a mouse model. *Chin Med J* 2010; 123: 707-12.

Schumann RF, Barbosa AD, Valette CO. Incidence and severity of retinopathy of prematurity and its association with morbidity and treatments instituted at Hospital Antonio Pedro from Universidade Federal Fluminense, between 2003 and 2005. *Arq Bras Oftalmol*. 2010; 73: 47-51.

Sharma A, Davis A, Shekhawat PS. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr*. 2017; 6: 335–48.

Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol*. 1995; 15: 264-7.

Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-99.

Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jun 14;(6): CD001243. DOI:10.1002/14651858.CD001243.pub3. Review.

Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, Hascoet JM, Trufert P, Tran D, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. Pediatrics. 2016; 137: e20152163. DOI:10.1542/peds.2015-2163.

Trindade CEP, Rugolo LMSS. Free radicals and neonatal diseases. Neoreviews 2007; 8: 522-32.

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am. 1986; 33: 179-201.

Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A retrospective study. PLoS One. 2011; 6: e26937. doi: 10.1371/journal.pone.0026937.

Yen TA, Yang HI, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsou KI, Tsao PN, Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. PLoS One. 2013; 8: e75168. DOI:10.1371/journal.pone.0075168. eCollection 2013.

Zupan-Simunek V. Prognosis in newborns after mother's preeclampsia. Ann Fr Anesth Reanim. 2010; 29: 135-39.