

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

LETÍCIA GERMANY PAULA

**ECLÂMPSIA E PRÉ-ECLÂMPSIA: ESTUDO COMPARATIVO E EXPERIÊNCIA
NO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS.**

PORTO ALEGRE

2010

LETÍCIA GERMANY PAULA

**ECLÂMPsia E PRÉ-ECLÂMPsia: ESTUDO COMPARATIVO E EXPERIÊNCIA
NO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS.**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Co-orientador: Dra. Bartira E Pinheiro da Costa

PORTO ALEGRE

2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P324e Paula, Letícia Germany

Eclâmpsia e pré-eclâmpsia: estudo comparativo e experiência no Hospital São Lucas da PUCRS / Letícia Germany Paula. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

90 p.: gráf. il. tab. Inclui artigo de periódico submetido à publicação.

Orientadores: Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo.
Prof^a. Dr^a. Bartira Ercília Pinheiro da Costa.

Tese (Doutorado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. PROTEINÚRIA. 2. CREATININA/urina. 3. ÁCIDO ÚRICO. 4. HIPERTENSÃO INDUZIDA PELA GRAVIDEZ. 5. ECLÂMPسيا. 6. PRÉ-ECLÂMPسيا. 7. ESTUDOS TRANSVERSAIS. 8. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. 9. ESTUDOS COMPARATIVOS. I. Poli-de-Figueiredo, Carlos Eduardo. II. Costa, Bartira Ercília Pinheiro da. III. Título.

C.D.D. 618.3
C.D.U. 616.12-008.331.1:618.3(043.2)
N.L.M. WQ 244

Dedico esta tese a minha família, pelo amor, parceria e afetividade com que sempre me presentearam no convívio ao longo da vida.

AGRADECIMENTOS

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a elaboração desta tese, em especial:

Ao meu orientador, Dr Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, por ser um pesquisador exemplar, com seriedade absoluta, dedicação total, generosidade, e capacidade admirável nas críticas e orientações.

A minha orientadora, Dra Bartira Pinheiro da Costa, pelo intenso trabalho, constante apoio, brilhante inteligência associada à inesgotável paciência.

A bibliotecária Rosária Prena Geremia, pela competência, amizade e disponibilidade sem limites.

Ao Dr Mário Wagner, pela eficiência, conhecimento e entusiasmo na elaboração dos dados estatísticos.

A Professora Ceres Oliveira, pela ajuda competente, tranquilizadora e sempre bem humorada.

Ao Dr Jorge Luz, pela preciosa contribuição na busca dos dados perinatais

A Dra Mirian Pesebom, por colaborar, de todas as formas, no acesso aos dados laboratoriais.

Ao Sr. Giquitibá Moraes de Melo (Gique), pelo bom humor, simpatia, disponibilidade e habilidade na elaboração escrita e gráfica da tese.

Às amigas e colegas, Berenice Gianetti, Ada Dielh, Elza Uberti, e Ana Salgado pela colaboração e amizade em momentos decisivos.

Ao Departamento de Nefrologia, pela acolhida e pelas preciosas sugestões.

Aos amigos e colegas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em especial ao Dr Plínio Vicente Medaglia, colaborador pessoal e incentivador nos estudos de hipertensão, agradeço.

Ao Professor Pedro Luiz Costa (in memorian), excepcional professor, pelos ensinamentos científicos e também por ensinar a valorizar as pessoas acima de tudo.

Ao Professor Nilo Pereira da Luz, mestre e amigo, pela confiança e apoio, por sempre transmitir curiosidade científica e inesgotável paixão pela profissão.

A Pontifícia Universidade Católica-RS e Hospital São Lucas da PUC pelo auxílio no patrocínio do Curso de Doutorado e por propiciar ambiente de trabalho para a realização desse trabalho.

Ao meu pai (in memorian) e minha mãe, pelo exemplo de caráter, disciplina e trabalho. A minha família com quem tantas vezes dividi preocupações, pelo convívio leve e afetuoso, que me fortaleceu para prosseguir.

Por fim, seria impossível nomear todos os amigos, familiares e colegas de quem sempre recebi apoio e incentivo. A esses e às gestantes hipertensas, meu respeito e agradecimento.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar um grupo de pacientes que apresentaram eclâmpsia e compará-lo com um grupo de pacientes com pré-eclâmpsia.

Pacientes e métodos: Foram revisados retrospectivamente os prontuários de 733 pacientes com hipertensão na gravidez; 424 foram consideradas com pré-eclâmpsia e 52, com eclâmpsia.

Resultados: Pacientes com eclâmpsia e pré- eclâmpsia foram diferentes em aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais. As pacientes com eclampsia eram mais jovens, tinham menos gestações e menor peso. Os valores das pressões sistólica e diastólica foram significativamente mais elevados no grupo das eclâmpicas. A proteinúria foi significativamente maior no grupo das pacientes com eclampsia, bem como a ocorrência de síndrome HELLP. Também apresentaram ácido úrico sérico mais elevado, maior incidência de cesarianas, e desfechos perinatais mais desfavoráveis. A idade materna abaixo de 16 anos foi fator de risco para a ocorrência de eclampsia.. A combinação de ácido úrico sérico materno igual ou maior que 6 mg/dL e índice proteinúria/creatininúria igual ou superior a 5 demonstrou forte associação com a ocorrência de eclâmpsia, demonstrado pela regressão logística.

Conclusão: A combinação de ácido úrico sérico materno igual ou superior a 6 e índice proteinúria/creatininúria em amostra igual ou superior a 5 estão fortemente associados ao desenvolvimento de crise eclâmpica e a interrupção da gestação deve ser considerada, dentro de um contexto clínico completo, mesmo na presença de prematuridade.

ABSTRACT

Objective: To characterize a group of women who developed eclampsia and to compare them with a group that had preeclampsia syndrome.

Methods: The records of patients delivered at Hospital São Lucas from PUCRS were reviewed retrospectively and the charts of 733 pregnant women with hypertension were selected; 424 had a diagnosis of preeclampsia syndrome and 52, of eclampsia.

Results: Patients with eclampsia and preeclampsia were different in several clinical, laboratorial and demographic aspects. Those with eclampsia were younger, had fewer pregnancies and lower weights. Mean values of systolic and diastolic blood pressure were markedly higher in the eclampsia group. The occurrence of HELLP syndrome was significantly different between groups, with a higher risk in the eclampsia group. Mean urinary protein excretion was also above severity thresholds in hypertensive pregnancies. Patients with eclampsia had higher serum uric acid levels, were more likely to have cesarean section, and had worst perinatal outcomes. The combination of uric acid equal or above 6 mg/dL and proteinuria/creatininuria ratio (PCR) equal or above 5 had a striking association with eclampsia according to logistic regression. Maternal age below 16 years was also a risk.

Conclusion: Our data strongly suggest that the combination of maternal serum uric acid above 5.9 mg/dL and proteinuria-to-creatininuria ratio equal or above 5 pose special risk to mothers and may be an indication that pregnancy interruption should be considered.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismo de formação do ácido úrico.....	30
Figura 2 – Fontes de busca de dados das pacientes estudadas.....	45
Figure 1 – Association of uric acid levels and urinary protein/creatinine ratio (PCR) levels with eclampsia.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Doença Hipertensiva da Gestação: classificações propostas.....	19
Tabela 2 – Classificação da hipertensão na gravidez (adaptada)*.....	20
Table 1 – Clinical and demographic maternal characteristics	65
Table 2 – Categorical data regarding distribution according to uric acid level, proteinuria, blood pressure and HELLP syndrome.....	66
Table 3 – Association of eclampsia with selected outcomes.....	67
Table 4 – Multivariate logistic regression to evaluate independent factors associated with eclampsia.	68
Table 5 – Eclampsia (%) and risk according to uric acid and proteinuria levels	69

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	13
1.1 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO	14
1.2 BREVE HISTÓRICO SOBRE PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا	16
1.3 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GRAVIDEZ	18
1.4 INCIDÊNCIA.....	20
1.5 FATORES DE RISCO	21
1.6 ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا	21
1.7 MORTALIDADE MATERNA E PERINATAL	23
1.8 CONDUTA OBSTÉTRICA NA PRÉ-ECLÂMPسيا LONGE DO TERMO: O DILEMA E A CONTRIBUIÇÃO DE MARCADORES DE GRAVIDADE, ÁCIDO ÚRICO E PROTEINURIA	25
1.9 PRÉ-ECLAMPSIA/ECLAMPSIA – ÁCIDO ÚRICO.....	29
1.9.1 Mecanismo de Aumento do Ácido Úrico	29
1.9.2 Ácido Úrico e Pré-Eclâmpsia/Eclâmpsia:	31
1.9.3 Ácido Úrico: Da Fisiopatologia à Prática Clínica	31
1.9.4 Ácido Úrico como Marcador de Prognóstico Perinatal.....	33
1. 10 PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا – PROTEINÚRIA	35
1.10.1 Quantificação da Proteinúria	36
1.10.2 Momento da Coleta, Posição e Atividade Física Materna.....	40
1.10.3 Proteinúria “Maciça”	40
1.10.4 Proteinúria: Repercussões Maternas e Perinatais	41
2 OBJETIVO	43
2.1 GERAL.....	43
2.2 ESPECÍFICOS	43
3 PACIENTES E MÉTODOS	44
3.1 GRUPO DE ESTUDO	44
3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO	44
3.3 PROCEDIMENTO	44
3.4 PROCEDIMENTO DE AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	46

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	46
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	46
3.7 VARIÁVEIS EM ESTUDO	46
3.8 ANÁLISE LABORATORIAL	47
3.9 DEFINIÇÕES DE TERMOS PARA O ESTUDO	48
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
3.11 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRABALHO	49
4 RESULTADOS	51
5 COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
REFERENCIAS	74
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCRS	87
ANEXO B – JUSTIFICATIVA DE NÃO APRESENTAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO	88
ANEXO C – FICHA DE COLETA DE DADOS	89

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica da gravidez e puerpério que ocorre em 6 a 8% das gestações nos países desenvolvidos.^{1,2} No Brasil, os distúrbios hipertensivos da gestação ocorrem em 7,5% das gestações, sendo que 2,3% são por pré-eclâmpsia e 0,5% por pré-eclâmpsia sobreposta.³

Pré-eclâmpsia é caracterizada pelo surgimento de hipertensão e proteinúria após as 20 semanas de gestação em paciente previamente normotensa. É uma disfunção orgânica generalizada, com graus variáveis de sinais e sintomas, provenientes dos órgãos atingidos.^{2,4}

Essa patologia é característica dos seres humanos,⁵ tendo sua evolução pouco previsível. Sua etiologia permanece desconhecida. Sob ponto de vista clínico, é causa de significativa morbidade e mortalidade materna e perinatal, principalmente na sua mais grave complicação, a eclâmpsia.⁶⁻⁸ A doença hipertensiva da gestação é a principal causa de morte materna direta na África do Sul e na América Latina. Em torno de 10 a 15% das mortes maternas são causadas por pré-eclâmpsia/eclâmpsia.⁹ As complicações cerebrais, principalmente a hemorragia, são a causa de morte em 50% dos casos de eclâmpsia.^{10,11}

Eclâmpsia pode ser definida como o aparecimento de convulsões ou coma, em pacientes com pré-eclâmpsia, não atribuíveis a outras doenças do sistema nervoso central. Pode complicar 1 a 2% das pacientes com pré-eclâmpsia grave. É responsável pela maior parte das mortes maternas por hipertensão na gravidez, e está entre as quatro principais causas de mortalidade na gestação em países desenvolvidos e também em países em desenvolvimento.¹

Yuster, em 1995, sugeriu que educar gestantes para reconhecer sinais de perigo, pode contribuir na redução das taxas de mortalidade materna. Na Jamaica, apesar de 94% das gestantes fazerem pré-natal, muitas gestantes hipertensas deixaram de receber a intervenção necessária. Contudo, com a reorganização da assistência, a incidência de eclâmpsia sofreu redução significativa.¹² Um adequado levantamento das condições locais de assistência, bem como suas consequências, pode ter um forte impacto na saúde pública, com resultados econômicos positivos.

Além da morbidade e mortalidade materna, as repercussões perinatais também são contundentes. Essas pacientes podem alcançar uma mortalidade perinatal 5 vezes maior que gestações normais, sendo a prematuridade a principal causa.¹³

Conhecer o perfil das pacientes assistidas em nosso serviço, bem como os resultados do atendimento prestado às gestantes e seus recém-nascidos, permitirá uma avaliação dos pontos em que o sistema é frágil, permitindo planejar ações sobre esta patologia responsável principal por mortes maternas e elevada mortalidade perinatal.

1.1 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO

Duas fortes motivações alicerçaram o estudo realizado:

A primeira delas, diz respeito a uma avaliação mais abrangente dos casos de eclâmpsia em que se observaria o perfil clínico e laboratorial das pacientes e os resultados maternos e perinatais obtidos, detectando eventuais pontos frágeis da assistência no nosso hospital. A partir daí, seria possível reafirmar normas de conduta (considerado um dos pontos principais para diminuir a morbidade e mortalidade materna e perinatal), como também estimular um estudo regional dessa grave complicação obstétrica.

A segunda grande motivação é, ao comparar o perfil das pacientes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, detectar características clínicas ou laboratoriais (com enfoque especial em proteinúria e ácido úrico sérico materno), que definam, nas gestantes hipertensas, um risco maior de evoluir para crise convulsiva. A detecção de grave risco materno é um dos pontos principais nas decisões obstétricas sobre o momento ideal de interromper a gestação nos casos de pré-eclâmpsia e prematuridade (conduta conservadora). Não é possível, até o momento, reconhecer exatamente as pacientes com pré-eclâmpsia leve e grave (a própria distinção entre essas é difícil ou impossível) que irão evoluir para eclâmpsia, embora alguns sinais já sejam reconhecidos. Katz e colaboradores, 2000, estudando 53 eclâmplicas, concluíram que a eclâmpsia não é necessariamente uma progressão da pré-eclâmpsia grave, assim sendo, muitas convulsões não são preveníveis. Observou, também, que em 43 de 53 eclâmplicas, o ácido úrico foi igual ou superior a 6 mg/dL.¹⁴ Seria útil encontrar marcadores clínicos e laboratoriais para distinguir um grupo de gestantes em maior risco de desenvolver convulsões.

Clinicamente, os sinais premonitórios (cefaléia, distúrbios visuais, náuseas e vômitos, dor epigástrica) são avisos de crise eclâmptica iminente. Embora difícil de prever, em até 79% dos casos os sinais premonitórios podem estar presentes.¹⁵ Estudos demonstraram que até 20% das pacientes eclâmpticas não apresentam sinais premonitórios.^{16,17} O desencadeamento da crise eclâmptica já foi considerado acontecimento evitável. Esse conceito tem sido revisto, pois mais de 30% da série de 179 casos de eclâmpsia revistos por Sibai, parecem ter recebido assistência adequada, mesmo assim sem prevenção das convulsões, embora em alguns casos tenham sido definidos erros médicos.¹⁸

Para identificar critérios de risco de desenvolver pré-eclâmpsia, gestantes têm sido continuamente estudadas, sendo interesse investigar, também, critérios de risco para convulsões dentro da população de pré-eclâmpticas.¹⁹

Embora existam debates sobre testes isolados, a avaliação sistemática dos órgãos vulneráveis na pré-eclâmpsia tem sido associada com redução de desfechos desfavoráveis.²⁰

Foram desenvolvidas propostas de exames de sangue para detectar risco.¹⁹ Ácido úrico e proteinúria são exames solicitados como complemento diagnóstico e acompanhamento da evolução da doença. Embora seu valor ainda não esteja totalmente estabelecido, sua dosagem repetida poderia auxiliar na observação do agravamento da condição clínica materna, orientando, juntamente com outros elementos clínicos, laboratoriais e avaliação fetal, o momento mais adequado para interrupção da gestação, sem expor a mãe a um risco importante de evoluir para crise eclâmptica.

O ácido úrico sérico materno é um teste controverso. Estudos recentes têm apontado o ácido úrico sérico materno como exame indicado no acompanhamento e marcador de gravidade na pré-eclâmpsia.²¹ Já foi sugerido que o ácido úrico é tão importante quanto à proteinúria na identificação do risco, demonstrando associação com morbidade materna e perinatal.²² Esses achados não foram confirmados em outros estudos, persistindo a controvérsia. Quanto à proteinúria, atualmente ainda é questionada como fator de risco independente para desfecho materno e perinatal.^{23,24} O ácido úrico sérico materno, assim como a proteinúria, embora controversos, têm sido ligados à gravidade da doença, podendo, talvez, estarem associados também a um maior risco de desenvolver convulsões.

O prolongamento da gestação (conduta expectante) na pré-eclâmpsia longe do termo, visa amadurecimento pulmonar fetal, contudo, a condição materna pode agravar-se ocorrendo exposição da mãe a riscos, dentre esses, a eclâmpsia. É importante fazer uma adequada avaliação de riscos maternos do prolongamento da gestação e desfechos perinatais desfavoráveis da prematuridade, quando será decidido o momento ideal para interrupção da gestação (um dos maiores dilemas da moderna prática obstétrica).¹⁵ Estudos recentes parecem demonstrar que o manejo expectante em mulheres com pré-eclâmpsia e prematuridade, é conveniente em casos bem selecionados, em centros terciários.^{25,26} Como a patogenia multifatorial da pré-eclâmpsia não está totalmente esclarecida, a predição e prevenção não são estabelecidas. O manejo clínico adequado é indispensável para prevenir morbidade e mortalidade.²⁷

Ao comparar o grupo de pacientes com pré-eclâmpsia que evoluíram para eclâmpsia com o grupo que não apresentou essa complicação, talvez seja possível identificar um perfil de risco para convulsões, que passará a receber especial observação, com atitude preventiva e possível interrupção da gravidez. Além disso, os dados coletados viabilizarão projetos futuros, colaborações com outros centros, já que algumas das mortes maternas evitáveis podem ser atribuídas à falta de conhecimento de dificuldades, dados locais confiáveis, bem como preparo e seguimento de rotinas estabelecidas pelas equipes de saúde.

1.2 BREVE HISTÓRICO SOBRE PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا

*“Dar nomes novos a uma doença mal compreendida dá uma sensação confortante de progresso”.*²⁸

A eclâmpsia já era referida nos antigos escritos chineses, egípcios e gregos e parece vir da expressão eclampsia= shinig forth, devido ao aparecimento abrupto da doença.²⁹ Foi inicialmente considerada uma forma de epilepsia.³⁰ Em 1843 foi associada à proteinúria e doença renal.³¹

No século 18, as convulsões em gestantes foram descritas e receberam, através dos tempos, inúmeras denominações. Em 1827, a eclâmpsia foi entendida como uma doença renal e as convulsões foram atribuídas à uremia. Quando essa teoria foi refutada, novas idéias proliferaram.²⁸

Em 1839, Reyer, na França, e em 1843, John Lever, em Londres, associaram a eclâmpsia à albuminúria. Lever chegou a identificar os sinais premonitórios de eclâmpsia e a associou com albuminúria.^{28,29}

Em 1884, Delore atribuiu a doença ao *Bacillus eclampsiae*, mais tarde reconhecido como o *Proteus vulgaris*. Em 1894 Ahlfeld e, em 1905 DeLee, atribuíram a doença a uma toxina produzida na placenta: surgia a “toxemia gravídica”. Em 1905, DeLee escreveu: como postula Zweifel, a eclâmpsia é a “doença das teorias” e afirmou: “uma teoria é estabelecida por um pesquisador, apenas para ser derrubada por outro”. Seria esta uma verdade ainda nos dias de hoje?²⁸

A história da eclâmpsia mescla-se com a do sulfato de magnésio. O sulfato de magnésio, droga atualmente aceita para prevenção e tratamento da crise eclâmpica, na verdade, já foi utilizado para essa finalidade na história antiga. Foi inicialmente citado em 1899 por Meltzer para o controle do tétano, e testado por vários autores no início do século dezenove. Um dos primeiros relatos do sulfato de magnésio para tratamento das convulsões na gestação data de 1906.³¹

Já em 1925, Dorset aplicou os conhecimentos dessa droga no tratamento do tétano para as pacientes com crise eclâmpica, fazendo um relato primoroso dos resultados favoráveis obtidos. Na ocasião, relatou 38 casos com utilização intramuscular, apresentando apenas duas mortes maternas. Lazard, 1925 que observou importante redução na mortalidade materna com esse medicamento. Em 1923 foi utilizado por Smith e Leighton, também para controle das convulsões tetânicas.^{32,33}

A partir desses relatos, outras experiências foram ocasionalmente publicadas. As clássicas publicações de Jack Pritchard e Baha Sibai trouxeram o sulfato de magnésio para a moderna prática obstétrica.³⁴⁻³⁷

O sulfato de magnésio foi amplamente aceito nos Estados Unidos, mas sua utilização ao redor do mundo foi apenas lentamente aceita, persistindo, por muitos anos, a prescrição de fenitoína e diazepam, mesmo na Inglaterra.

O trabalho publicado pelo Eclâmpsia Trial trouxe novo destaque a essa droga no mundo ocidental. Atualmente é a droga de escolha no tratamento e prevenção da crise eclâmpica.³⁸

No Rio Grande do Sul, pelo espírito científico e inovador dos professores Pedro Luiz Costa, na maternidade Mário Totta e professor Nilo Pereira Luz, no Hospital São Lucas da PUC-RS, o sulfato de magnésio foi introduzido no nosso meio, trazendo significativa contribuição para o tratamento dessas pacientes.

1.3 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GRAVIDEZ

Pré-eclâmpsia pode ser definida como pressão arterial igual ou superior a 140/90 mm Hg, após as 20 semanas em uma mulher com pressão arterial prévia normal e de 0,3 g de proteína ou mais em urina de 24 horas.² A pressão arterial deve ser verificada conforme orientação do National High Blood Pressure Education Program Working Group of High Blood Pressure in Pregnancy (*NHBPEPWGHPPP*) e *American College of Obstetricians and Gynecologists* com a paciente sentada, manguito colocado na altura do coração, após 20 minutos de repouso e em duas tomadas, separadas, no mínimo, por 4 a 6 horas. Para a pressão arterial diastólica deve ser considerado o quinto som de Korotkoff (desaparecimento do som).^{1,2,39}

Apesar dos avanços no entendimento desta patologia, muita controvérsia existe em relação às suas definições e classificações. Vários grupos revisaram e publicaram “consensos” sobre o diagnóstico, avaliação e manejo da hipertensão na gestação. A Tabela 1 ilustra as diferentes classificações propostas pelos grupos: *Canadian Hypertensive Society (CHS)*, *National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEPWG)*, Organização Mundial da Saúde (OMS), *International Society for the Study of Hypertension (ISSH)*, *Australian Society for the Study of Hypertension (ASSH)* e *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*.⁴⁰

Tabela 1 – Doença Hipertensiva da Gestação: classificações propostas.

NHBEPWG	CHS	OMS	ISSH	ASSH	ACOG
HAS gestacional (HAS transitória ou HAS crônica)	HAS gestacional sem proteinúria, com ou sem condições adversas	HAS gestacional Proteinúria gestacional	HAS gestacional Proteinúria gestacional	—	—
Pré-eclâmpsia, eclâmpsia	HAS gestacional com proteinúria, com ou sem condições adversas	Pré-eclâmpsia, eclâmpsia	HAS gestacional proteinúrica	Pré-eclâmpsia, leve/grave	HAS induzida na gravidez (inclui pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP)
Pré-eclâmpsia sobreposta em HAS crônica	HAS preexistente + HAS gestacional	Pré-eclâmpsia sobreposta	HAS crônica com pré-eclâmpsia sobreposta	Pré-eclâmpsia sobreposta em HAS crônica	HAS crônica com HAS induzida na gestação sobreposta
—	Não classificável	Não classificável	—	—	—

Comparsi AB, Costa BEP, Poli de Figueiredo CE, Paula LG.

Pré-eclâmpsia: diagnóstico e tratamento. Acta Méd.(Porto Alegre) 2001;22:293-309.

A classificação dos critérios de gravidade de pré-eclâmpsia varia de acordo com diferentes sociedades. Segundo o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) são critérios de gravidade: cefaléia intensa, distúrbios visuais, dor epigástrica, vômito, disfunção de órgãos alvo como grave hipertensão, eclâmpsia, proteinúria maciça, edema de papila, além de provas de função hepática anormais. Segundo a American Society of Hypertension (ASH), são critérios de gravidade pré eclâmpsia precoce, cefaléia, distúrbios visuais, dor abdominal, pressão arterial diastólica superior a 110 mm Hg, oligúria, proteinúria maciça, creatinina em elevação, provas anormais de função hepática. Existem grandes dificuldades para uniformizar os conceitos. Para sumarizar algumas destas dificuldades, a Tabela 2 adaptada de Eric Steegers e colaboradores (2010) é apresentada.

Tabela 2 – Classificação da hipertensão na gravidez (adaptada)*.

	RCOG	SOMANZ (2008)	SOGC (2008)	ASH (2008)
Hipertensão crônica pré-existente (antes de 20 sem Ig)	Não aplicável	Hipertensão crônica: com ou sem pré-eclâmpsia sobreposta	Hipertensão pré-existente com ou sem P.E. sobreposta	Hipertensão crônica de qualquer causa: com ou sem pré-eclâmpsia
Hipertensão gestacional (PA > 140/90 após 19s 6 dias Ig)	Não aplicável	Hipertensão gestacional sem proteinúria significativa, normaliza retorna ao normal 12 semanas pós-parto	Hipertensão gestacional com ou sem P.E. sobreposta	Hipertensão gestacional, retorna ao normal 6 sem. pós-parto
Pré-eclâmpsia (definição clínica)	Hipertensão gestacional proteinúria significativa (> 0,3/24h)	Hipertensão gestacional mais um ou mais dos sinais P/C \geq 30 mg/mmol ou 0,3 g/24h, oligúria, síndrome HELLP, CIVD, CIUR, edema pulmonar, DPP, sinais premonitórios	Hipertensão gestacional e proteinúria (P/C \geq 30 mg/mmol ou 0,3g/24h, ou condição adversa)	Hipertensão gestacional ou Hipertensão crônica e proteinúria (DIPSTICK > 1, P/C \geq 30 mg/mmol ou 0,3g/24h)
Definição de pré-eclâmpsia (para pesquisa)	Não definida	Hipertensão após 20 semanas com proteinúria, retornando ao normal no pós-parto	Não definida	Não definida
Hipertensão grave	170/110 mmHg	170/110 mmHg	160/110 mmHg	160/110 mmHg
Proteinúria maciça	1 g/L	Não definido	3 a 5 g/dia	3 g/dia

*Adaptado de Eric Steegers e colaboradores, 2010, Pre-eclampsia The Lancet. vol ;376:631-44

Comparação Internacional entre Classificações Recentes

PE = pré-eclâmpsia

RCOG – Royall College of Obstetrician and Gynaecologists

SOMANZ – Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

SOGC – Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

ASH – American Society of Hypertension

1.4 INCIDÊNCIA

Aproximadamente 2 a 8 % de todas as gestações são complicadas pela pré-eclâmpsia nos Estados Unidos.^{1,41} A exata incidência não é conhecida, mas sabe-se que geralmente é maior em centros de referência terciária e em populações sem pré-natal.⁴²

Enquanto a pré-eclâmpsia pode ocorrer em 2 a 8% das gestações, a eclâmpsia pode ocorrer em 0,2% de todos os partos.⁹ A incidência de cesariana pode estar aumentada devido às induções de parto.⁴³

Na realidade, a incidência da eclâmpsia é extremamente variada, parecendo estar fortemente vinculada a nível socioeconômico e condições educacionais, podendo ocorrer em 1% das pacientes com pré-eclâmpsia leve e até 2 a 3% das com pré-eclâmpsia grave.⁴⁴

As diferenças populacionais da eclâmpsia são surpreendentes. Nos países ocidentais é relatada incidência de 1:2000 e 1:3000.⁴⁵ Nos países em desenvolvimento sua ocorrência pode ser tão variável quanto 1:100 a 1:1700 gestações.^{4,31} O contraste de incidência mostra na Inglaterra que ocorrem 2,7 casos de eclâmpsia para cada 10000 casos de nascimentos,¹⁵ enquanto na Etiópia, a incidência de eclâmpsia é de 71/10000 nascimentos, portanto, mais de 20 vezes maior que na Inglaterra.⁴⁶ Reforçando o contraste, nos Estados Unidos, a incidência de eclâmpsia é 0,05 a 0,1 %, enquanto que, em Bangladesh, podem ocorrer 2 a 3 casos por dia, com 2.956 eclâmpsias entre 1998 e 2000.⁴⁷

1.5 FATORES DE RISCO

Diversos fatores foram identificados como capazes de aumentar o risco de pré-eclâmpsia. Essa é primariamente uma doença da primeira gestação, ocorrendo em 2 a 7% de nulíparas saudáveis. Outros fatores de risco incluem gestações múltiplas, pré-eclâmpsia em gestação prévia, gestação molar, hidrópsia fetal, obesidade, história familiar de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, hipertensão crônica, diabetes, nefropatias, obesidade, idade materna superior a 35 anos, raça afro-americana, síndrome antifosfolípido e trombofilias. É possível que exista predisposição genética.^{1,48,49}

Quanto à eclâmpsia, os fatores de risco são semelhantes aos da pré-eclâmpsia. Pacientes não brancas, nulíparas, jovens de baixo nível socioeconômico são as mais propensas a desenvolver eclâmpsia. É mais freqüente na adolescência e gestação múltipla.⁵⁰⁻⁵²

1.6 ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpsia é considerada a doença das teorias, recentes avanços têm sido capazes de oferecer um entendimento maior para essa intrigante patologia.

Basicamente, essa doença seria causada pela presença da placenta e pela reação materna à placentação. Acredita-se que a placentação inadequada não seria a causa, mas forte

fator predisponente.⁴⁹ Grande parte da literatura tem referido a placenta como foco das manifestações da pré-eclâmpsia, observando o grau de invasão do trofoblasto, que, na pré-eclâmpsia, parece ocorrer de forma incompleta. Na implantação, ocorre remodelamento inadequado das artérias espiraladas, porém não é necessariamente a origem do processo.^{1,2,27} Defeitos de circulação placentária podem ser detectados já com 12 semanas em pacientes que vão desenvolver pré-eclâmpsia.³⁹

Existem inúmeras teorias propostas, incluindo mecanismo imunológico, estado inflamatório sistêmico exacerbado, estresse oxidativo, presença de anticorpos circulantes contra receptores da angiotensina,² e estado protrombótico, além da placentação anormal com desequilíbrio de fatores pró e antiangiogênicos.^{53,54}

Vasoespasmos, perturbações humorais e estresse oxidativo fazem parte do processo. Atualmente, é aceito o conhecimento de que ocorre dano endotelial, levando a uma perda da autorregulação vascular com vasoespasmos significativos. Ocorre alteração da reatividade vascular com resistência periférica aumentada. O exato mecanismo da vasoconstrição permanece obscuro, parecendo existir envolvimento dos níveis de tromboxano e prostaciclina, angiotensina II, endotelina, redução na produção do óxido nítrico sintetase, atividade das células endoteliais, dentre inúmeras outras possibilidades.^{55,56}

Quanto à crise eclâmptica, a etiopatogenia igualmente permanece desconhecida. Muitas teorias foram aventadas, sem conclusão definitiva. Essas incluíram vasoespasmos cerebrais locais ou generalizados com encefalopatia hipertensiva, falha cerebral de autorregulação (resultando em hiperperfusão, lesão endotelial e edema vasogênico), infarto ou hemorragia cerebral, presença de microtrombos na microcirculação, assim como encefalopatia metabólica.^{16,50}

O estudo de imagens com ressonância magnética tem contribuído para o entendimento das convulsões, com visualização de imagens de hiperintensidade cortical e subcortical, principalmente na região parietooccipital (provável edema vasogênico e também infarto cerebral). O edema cerebral parece ser mais relacionado com lesão endotelial do que com o grau de hipertensão.⁵⁷ Estudos com *doppler* sugerem que a hiperperfusão e encefalopatia hipertensiva e não o vasoespasmos sejam os achados predominantes da eclâmpsia. Shah,⁵⁸ estudando 40 casos de eclâmpsia com tomografia computadorizada (TC) e com ressonância magnética (RM), encontrou edema cerebral difuso, áreas de hipodensidade,

hemorragia subaracnóidea superficial, petéquias, demonstrando a variedade de possíveis achados, bem como encefalopatia metabólica.^{16,50}

1.7 MORTALIDADE MATERNA E PERINATAL

A hipertensão arterial na gestação é responsável por 50 000 mortes por ano ao redor do mundo, o que é aproximadamente 10% das mortes maternas diretas.^{8,9}

A mortalidade materna por pré-eclâmpsia/eclâmpsia é extremamente baixa nos países ocidentais, aparecendo associada a zero a 1,8% de mortes maternas. A mortalidade materna pode ser de 100 a 200 vezes maior nos países pobres (África e Ásia) que na Europa e Estados Unidos da América.^{9,16} Em revisão sistemática de 35.197 mortes maternas, a OMS concluiu que a causa principal de morte nos países africanos é a hemorragia, enquanto na América Latina e Caribe, a principal causa de morte são problemas decorrentes da hipertensão na gravidez.^{4,11}

A mortalidade materna devida à convulsão eclâmpica tem incidência extremamente variável em diferentes populações estudadas e seu efeito devastador é especialmente elevado nos países em desenvolvimento.⁵⁹

Essas mortes ocorrem em todos os níveis de assistência, a maior parte ocorrendo em hospitais de nível primário. A mortalidade na eclâmpsia pode ser ao redor de 1 em 50 (1,8%), sendo a principal causa a hemorragia cerebral.⁵² Moodley, revisando mortes maternas ocorridas na África do Sul, devido à doença hipertensiva, verificou que 289 ocorreram em pacientes com eclâmpsia, predominando a primiparidade e idade materna menor que 24 anos. Também observou que a causa materna evitável mais freqüente foi pré-natal de início tardio ou internação tardia sintomática. Além disso, destacou fatores administrativos (transporte, etc) e assistenciais, como falta de protocolos ou não seguimento dos mesmos.⁵¹ O mesmo autor considera que existem dificuldades em avaliar corretamente a mortalidade materna, até mesmo em países desenvolvidos, também é referida a dificuldade no diagnóstico de pré-eclâmpsia pura por desconhecerem os antecedentes das pacientes avaliadas.⁵⁹

Nos Estados Unidos, a eclâmpsia é a segunda causa mais comum de morte materna.⁵³ A taxa de mortalidade na pré-eclâmpsia/eclâmpsia é 6,4 por 10.000 casos de nascimentos, e

duas vezes mais freqüente na população afro-descendente, em especial nas que não tiveram assistência pré-natal, ou mesmo que tiveram pré-eclâmpsia precoce (20 a 32 semanas). Nos EUA, chegam ao óbito 1:200 eclâmplicas (0,5%), enquanto que no México é relatado óbito de 14% das eclâmplicas.⁶⁰ Essa mortalidade é fortemente contrastante com os casos de Misganaw, Etiópia, que registrou uma mortalidade de 13% em 2006.⁴⁶

Na Inglaterra, a doença hipertensiva na gestação é a quarta causa de morte materna, com mortalidade de 0,7 por 100 000 partos, após tromboembolismo, hemorragia, e morte no primeiro trimestre. Na Holanda, a hipertensão na gestação persiste como a maior causa de morte materna, sendo de 4,0 por 100 000 nascidos vivos no período de 1993-2002. No período de 2000 a 2004, foram relatadas 135 mortes maternas, com 27 devidas a hipertensão. Dessas, 60% foram complicadas por eclâmpsia e em 71% dos casos, a morte ocorreu por complicações cérebro-vasculares.⁶¹

Quanto às complicações perinatais, a morbidade e mortalidade perinatal também variam de acordo com a população estudada, estando fortemente ligadas a condições de assistência obstétrica e UTI neonatal adequadamente equipada.

Em relação à prematuridade, pré-eclâmpsia e eclâmpsia continuam sendo causas importantes de nascimentos abaixo de 37 semanas de idade gestacional em todo o mundo. A OMS estima que 4,2 milhões de nascimentos prematuros podem ser atribuídos a pré-eclâmpsia e eclâmpsia por ano ficando responsável por até 25% dos nascimentos pré-termo, além de 12% de recém-nascidos pequenos para idade gestacional.⁹

Willie Andersen, em uma série de 246 pré-eclâmplicas e 13 eclâmplicas, observou um índice de 13% de internações em UTI neonatal, devido a fatores como prematuridade, sofrimento fetal, sepse, etc, e uma mortalidade perinatal de 7% (incluindo pré-eclâmpsia e eclâmpsia).⁶²

Sob o ponto de vista perinatal, essas pacientes podem ter uma mortalidade cinco vezes maior do que nas gestações normais, principalmente relacionada com prematuridade. Em determinadas áreas, a prematuridade pode atingir taxas de 50%.^{13,16} Na Inglaterra, a mortalidade perinatal por eclâmpsia é da ordem de 6%, uma vez que, no baixo nível sócio-econômico possa chegar a 27%.^{9,15}

Nos EUA, a mortalidade perinatal na eclâmpsia é de 5,6 e 23,8% dependendo da idade gestacional.^{16,52}

A mortalidade na eclâmpsia, em países de poucos recursos, pode atingir níveis próximos a 40%. A experiência de Bangladesh com 30 pacientes eclâmpticas em 2002 mostrou 37,25% de natimortos.⁶³ Novamente é reforçada a importância do conhecimento dos resultados perinatais da assistência oferecida em diferentes regiões estudadas.

Condutas obstétricas acertadas nas gestações complicadas por pré-eclâmpsia e eclâmpsia são parte fundamental na redução da morbidade e mortalidade maternas e perinatais. Esse desafio faz-se especialmente forte na pré-eclâmpsia/eclâmpsia longe do termo.

1.8 CONDUTA OBSTÉTRICA NA PRÉ-ECLÂMPسيا LONGE DO TERMO: O DILEMA E A CONTRIBUIÇÃO DE MARCADORES DE GRAVIDADE, ÁCIDO ÚRICO E PROTEINURIA

Entre as inúmeras situações de risco que ocorrem nas gestantes hipertensas, uma tem especial impacto na prática da clínica obstétrica: o manejo da pré-eclâmpsia longe do termo. Existem duas condutas básicas quando o parto não está claramente indicado. A primeira conduta, assim chamada intervencionista, prevê *interrupção precoce* da gravidez (*conduta intervencionista*), podendo ter alguma vantagem materna e evitar riscos como descolamento prematuro de placenta (DPP), acidente vascular cerebral hemorrágico, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, síndrome HELLP (do inglês: *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets*), hematoma hepático, coagulação intravascular disseminada e eclâmpsia. Essa conduta “preventiva” para a mãe pode trazer problemas ao conceito, como uma longa permanência em UTI neonatal ou mesmo o óbito por complicações da prematuridade. Por outro lado, o *prolongamento da gestação* (conduta conservadora), visando o amadurecimento fetal, acarreta risco de possível dano orgânico materno temporário ou definitivo. Nas gestantes no pré-termo, não há condutas clínicas uniformes, pois, as decisões dependem, dentre muitos outros fatores, de condições locais de suporte materno e UTI neonatal. Portanto, há questões não resolvidas, pela difícil escolha entre riscos e benefícios.^{9,27}

A questão mais relevante é: “*qual o momento ideal para a interrupção da gravidez?*”. O mais seguro para a mãe pode comprometer negativamente o conceito, daí a

necessidade de marcadores clínicos e laboratoriais que definam um risco materno, para que a gestação seja interrompida, mesmo com a prematuridade em questão. A conduta expectante só deve ser adotada em centros terciários com experiência nesse tipo de manejo de risco, pois sem infra-estrutura pode tornar-se extremamente perigosa.²¹

Já, na presença de maturidade fetal comprovada, a interrupção da gestação é a escolha mais adequada e a via do parto, baseada em indicações obstétricas clássicas. Exames laboratoriais maternos (com periodicidade variável de acordo com a gravidade do caso) podem auxiliar nas decisões.

Inúmeros estudos comparam os resultados dessas duas opções, bem como as provas e exames para a melhoria da avaliação dos riscos.²⁶

Multiplicam-se as provas de maturidade fetal para a melhoria da avaliação da sua condição de sobrevivência fora do ventre materno, bem como provas de bem estar fetal para mantê-lo no ambiente intra-uterino sem risco de óbito. Também se multiplicam as avaliações clínicas e laboratoriais maternas, visando detectar sinais de agravamento da doença que coloquem a gestante em risco de vida ou de lesão orgânica definitiva. Em 2003, Sibai, considerou adequado o prolongamento da gestação em casos selecionados, e aponta os critérios clínicos e laboratoriais para interrupção da gestação, incluindo ácido úrico e a proteinúria.⁴³

Também o NHBEPWGHBP, em 2000, recomenda o prolongamento da gestação em casos selecionados de hipertensão na gestação e que *ácido úrico e proteinúria* façam parte da avaliação materna.² O mesmo grupo, em 2001, reforça essas recomendações.⁶⁴ Na pré-eclâmpsia grave, após as 34 semanas de idade gestacional, há consenso de que a melhor opção é interromper a gravidez.^{65,66}

Entre 24 e 34 semanas, recomenda-se administrar corticosteróides à mãe, visando o amadurecimento pulmonar fetal.^{17,65} Deve-se salientar, entretanto, que existem casos em que a conduta expectante não está indicada, mesmo na presença de prematuridade. Essas situações incluem síndrome HELLP com sinais de agravamento, descolamento prematuro de placenta, sofrimento fetal, sinais premonitórios severos e persistentes, deterioração da função renal e hipertensão não controlada.⁴⁹

Pesquisas têm demonstrado benefício perinatal,

com segurança materna razoável no manejo expectante, em pacientes selecionadas entre 28 e 34 semanas. A faixa de mortalidade perinatal nesses casos oscila entre 0 a 16,6%.⁶⁷ Embora existam estudos demonstrando que o manejo expectante, na prematuridade, pode trazer benefício perinatal com risco materno mínimo, o tema é ainda controverso. Assim, o manejo expectante pode ser considerado em idade gestacional abaixo de 34 semanas, com condições maternas e fetais estáveis.^{27,39,66}

Uma revisão da biblioteca Cochrane, 2009, comparou conduta intervencionista com a conduta expectante para pacientes com pré-eclâmpsia longe do termo, concluindo que não é possível uma definição final. Refere que a conduta agressiva longe do termo poderia estar justificada se existisse uma percepção importante do risco materno. Concluem que mais pesquisas devam ser realizadas com grande número de casos.⁶⁸

Na revisão sistemática de Magee e colaboradores, 2009, foram identificados 270 estudos considerados relevantes, sendo desses, 72 incluídos para avaliação. A maior parte dessas pacientes foi assistida em centros terciários e em países desenvolvidos. Os casos de morte materna foram raros no grupo de conduta expectante. No grupo com intervencionista não ocorreram mortes maternas, mas as informações sobre morbidade não foram consistentes. A morte intra-útero foi semelhante nos dois grupos, mas a neonatal foi mais alta no grupo intervencionista. (intervencionista 12,5% versus expectante 7,3 %) No grupo complicado por síndrome HELLP ocorreram mortes maternas (6%) e complicações graves (eclâmpsia, coagulopatia, edema pulmonar, hematoma hepático). Nos países desenvolvidos, o manejo expectante (versus Intervencionista) na pré-eclâmpsia em casos selecionados, mostrou complicações e mortalidade neonatal reduzidas.²⁵

Abaixo de 24 a 26 semanas de idade gestacional, o manejo expectante é ainda mais difícil e as possibilidades de um sucesso perinatal são mínimas, além de acrescentar risco materno. A maior parte dos autores recomenda conduta intervencionista nessas circunstâncias.^{25,67,69} Em estudo com 46 pacientes pré-eclâmplicas abaixo de 27 semanas, a sobrevivência perinatal foi de apenas 57%. Não ocorreram sobreviventes abaixo de 23 semanas. Os autores concluem que, devido à alta morbidade materna e mortalidade perinatal, abaixo de 24 semanas, o término da gestação deve ser aconselhado.⁷⁰ Para Haddad e Sibai, 2009, em gestações entre 25 e 27 semanas, a conduta expectante não é apropriada, devido aos riscos maternos. O parto, nos casos graves costuma ser via abdominal, porque uma indução com

colo desfavorável poderá ter conseqüências adversas para a mãe e feto. Haddad e Sibai relatam índices de via vaginal entre 5 e 27%.²⁶

A conduta expectante pressupõe avaliações repetidas da condição clínica e laboratorial materna, além da avaliação fetal. Exames de laboratório devem incluir a bioquímica de sangue completa para pré-eclâmpsia com provas para detectar síndrome HELLP, além de exame qualitativo de urina, ácido úrico, creatinúria e proteinúria. Testes de coagulação não costumam ser necessários se as plaquetas e função hepática forem normais.⁴² *As contribuições do ácido úrico e proteinúria devem ser avaliadas no processo das decisões.* A utilidade desses exames seria a previsão de complicações maternas graves (como eclâmpsia) e perinatais (como crescimento intrauterino restrito, prematuridade, baixo peso ao nascer, além da mortalidade). Em relação ao ácido úrico, Koopmans, 2009, concluiu que esse exame traz contribuição na avaliação de casos graves.⁷¹

Além dos exames citados, se há suspeita de edema agudo de pulmão, pode ser indicado um eletrocardiograma, além de Raio-X de tórax com proteção do ventre materno. Uma tomografia computadorizada deve ser solicitada se houver suspeita de hemorragia cerebral. Exames de imagem cerebrais não são necessários como rotina para o manejo da maior parte das pacientes com eclâmpsia. Nos casos de complicações maternas que necessitem ecografia abdominal total, deve-se incluir uma avaliação fetal (crescimento intrauterino restrito, oligo-hidrânio, doppler da circulação fetal e uterina).¹⁶

Quanto à eclâmpsia, o tratamento definitivo é a interrupção da gestação, que, nesses casos de grave risco materno, deve ser efetivado independente da idade gestacional, visto que a eclâmpsia continua sendo contra-indicação para o manejo expectante.^{50,72} Na eclâmpsia, deve ser promovida a estabilização materna, baseada no controle do estado geral e equilíbrio eletrolítico, controle das convulsões e da pressão arterial. O bem estar fetal deve ser verificado. Existem relatos esparsos de conduta conservadora e uma publicação de Andersen, 1997, em que um pequeno grupo de pacientes com eclâmpsia recebeu tratamento conservador.⁶² Nosso ponto de vista é de que a gestação deve ser interrompida. A cesariana durante a crise eclâmpica, sem a gestante clinicamente equilibrada, é decisão perigosa. A interrupção é mais adequada após estabilização materna, e pela melhor via, respeitando-se indicações obstétricas clássicas.^{16,48}

O *ácido úrico sérico materno* é um dos testes controversos para avaliar e acompanhar as pacientes com pré-eclâmpsia. Ao longo das décadas, o ácido úrico tem sido um exame solicitado e sua contribuição não parece estar definitivamente estabelecida.^{24,73}

1.9 PRÉ-ECLAMPSIA/ECLAMPSIA – ÁCIDO ÚRICO

1.9.1 Mecanismo de Aumento do Ácido Úrico

Em humanos, o ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas. Está 5% associado a proteínas plasmáticas e é totalmente filtrado pelo glomérulo renal, sendo 90% reabsorvido e novamente secretado. Na gestação normal, o ácido úrico sérico se mantém estável no segundo trimestre, elevando-se no terceiro pelo aumento do catabolismo/produção. Retorna ao normal em torno de 6 semanas após o parto.⁷⁴

A placenta é fonte de purinas pelo alto metabolismo celular, resultando em produção de ácido úrico e, é relatada uma participação fetal na produção do ácido úrico. Além da origem placentária, há estudos que mostram o feto em hipóxia como fonte de substrato para a xantina oxidase/desidrogenase, que cruzaria a placenta, servindo de fonte adicional para a formação de ácido úrico.⁷⁵ A hipoxantina plasmática do cordão umbilical mostrou forte correlação com sinais clínicos e laboratoriais de asfixia neonatal, sinalizando sua gravidade, especialmente nos fetos com crescimento intra-uterino restrito.⁷⁶

O aumento da dosagem do ácido úrico nas gestantes hipertensas gera muitas possibilidades interessantes: além de indicar uma excreção renal reduzida, parece correlacionar-se com os intrincados mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia, má implantação do trofoblasto, disfunção micro vascular endotelial, estresse oxidativo e altos níveis de várias citocinas.⁷⁷

A placenta é um órgão celular em que o metabolismo tecidual é bastante rápido. Em condições de isquemia (má perfusão por deficiente implantação do trofoblasto) encontradas na pré-eclâmpsia, a placenta torna-se importante fonte de purinas para a geração de ácido úrico pela ação da xantina oxidase/desidrogenase. As xantinas, em condições fisiológicas, aumentariam a adenosina monofosfato (AMP) cíclico intracelular.⁷⁸ Na hipóxia com sofrimento tecidual, a adenosina trifosfato (ATP) é degradada em AMP. Com a deficiência de

oxigenação, o AMP não se recicla em ATP. No entanto, se forem acumuladas na hipóxia por má perfusão tecidual, com redução da reciclagem para o ATP, poderiam causar um aumento de adenosina na placenta, gerando fonte para ação da xantina oxidase/desidrogenase.⁷⁹ Também participa nessa degradação a enzima 5'nucleotidase, mas seus mecanismos de regulação e seu significado clínico não estão totalmente esclarecidos. A atividade dessa enzima plasmática parece aumentar paralelamente ao nível sérico de ácido úrico e com a gravidade da hipertensão, sugerindo que está, no mínimo, parcialmente relacionada com o metabolismo das purinas.⁸⁰

A hipoxantina acumulada na hipóxia, convertida em ácido úrico poderia ter potencial para causar dano tecidual.⁸¹ Bainbridge e colaboradores, 2009, mostrou aumento da xantina oxidase na pele de pacientes com pré-eclâmpsia.⁸² Assim, no nível celular, o ácido úrico estaria elevado como um produto final do metabolismo das purinas, e seria um marcador de crise desses tecidos, na rede de degradação do ATP, conforme pode ser observado na Figura 1.⁸³

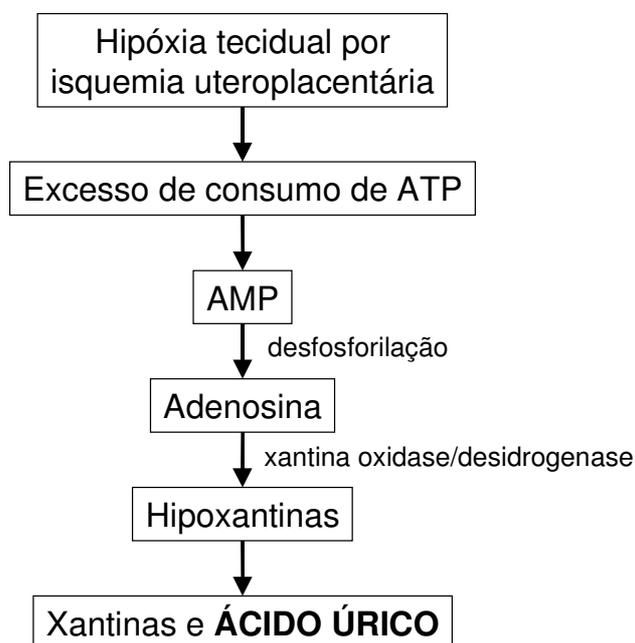


Figura 1 – Mecanismo de formação do ácido úrico.

São ainda necessários mais estudos abordando as correlações entre atividade da xantina oxidase/desidrogenase, 5'nucleotidase, geração de radicais livres e atividade antioxidante de uratos na pré-eclâmpsia.

Na excreção renal, August e Lindheimer, em 1995, demonstraram que o fluxo sanguíneo renal está diminuído na pré-eclâmpsia, ocorrendo decréscimo da filtração. A elevação do ácido úrico pode ocorrer por diminuição da secreção, aumento da absorção ou ambos, em resposta à hipovolemia. Em condições normais, o ácido úrico é totalmente filtrado no glomérulo, quase totalmente reabsorvido no túbulo proximal, com apenas uma pequena parte sendo reabsorvida no túbulo distal. Dessa forma, 90% do ácido úrico filtrado é reabsorvido.⁸⁴

1.9.2 Ácido Úrico e Pré-Eclâmpsia/Eclâmpsia:

A história da correlação do ácido úrico e pré-eclâmpsia é de longa data. Já no início do século XX, foi documentada a hiperuricemia como uma característica bioquímica da pré-eclâmpsia. Em 1945, Chesley relatava a elevação dos uratos na hipertensão. Essa elevação pareceu ocorrer mesmo antes de um decréscimo detectável na filtração glomerular e de outros parâmetros bioquímicos maternos. A modificação dos uratos foi também observada por Hayashi em 1956. Redman, já em 1976, apontou modificações da função renal, resultando em aumento dos uratos, apresentando correlação com o grau de proteinúria no grupo de pré-eclâmpticas graves.⁸⁵

A idéia de que o ácido úrico plasmático está elevado na gestação complicada pela hipertensão, e que sua elevação é paralela com a gravidade da doença não é recente. No entanto, há autores que encontraram fraca correlação entre ácido úrico e gravidade da doença materna. *Torna-se importante reavaliar o valor desse exame nas diferentes populações.* Steibel, em 1999, encontrou valores de ácido úrico sérico materno de $4,34 \pm 1,33$ em gestantes normais e $6,61 \pm 5,32$ mg/dL em gestantes hipertensas.⁵⁵

Nos casos graves de hipertensão, usualmente o ácido úrico materno é igual ou superior a 6 mg/dL e se eleva paralelamente com a gravidade da hipertensão.^{86,87}

1.9.3 Ácido Úrico: Da Fisiopatologia à Prática Clínica

O papel do ácido úrico na pré-eclâmpsia não é totalmente compreendido. Tem sido estudado sob muitos aspectos, desde sua participação precoce na disfunção endotelial, sua

capacidade de predizer a doença, e até mesmo na sua aplicação como marcador clínico de gravidade, predizendo desfechos maternos e perinatais.

Quanto à participação do ácido úrico na fisiopatologia da hipertensão/pré-eclâmpsia, vários aspectos tem sido ressaltados. Estudos em animais parecem demonstrar um papel ativo do ácido úrico no desenvolvimento de hipertensão.⁸⁸ Em humanos, é sugerido que o ácido úrico elevado pode causar hipertensão, por mecanismo não esclarecido, também pode ser preditor independente de progressão de certas doenças renais, além disso, existem evidências sugerindo uma contribuição do ácido úrico na disfunção endotelial.⁸⁹

Gantley e colaboradores, em 2003, sugeriram que a hiperuricemia está ligada, juntamente com outros fatores, à disfunção endotelial.⁹⁰ Kang, em 2004, procurou correlacionar ácido úrico, disfunção endotelial e pré-eclâmpsia. Concluiu que o ácido úrico pode participar no desenvolvimento das manifestações clínicas da pré-eclâmpsia e recomenda mais estudos.⁹¹

Perlstein, estudando 249 pacientes correlacionou o ácido úrico elevado com a responsividade vascular a angiotensina II e ativação do sistema renina angiotensina intrarrenal.⁹²

Pesquisas recentes relacionam o ácido úrico a fatores causais, já aparecendo elevado no primeiro trimestre. Robert Powers e colaboradores, 2006, em estudo caso controle, referiu que em mulheres com hiperuricemia no termo, as elevações no ácido úrico eram bastante precoces. Nos seus casos, concluiu, também, que o ácido úrico elevado talvez estivesse demonstrando uma doença renal subjacente não diagnosticada. Quanto à condição de o ácido úrico ser capaz de predizer pré-eclâmpsia, há autores que descrevem sua elevação como precedendo o aparecimento clínico da doença.⁹³ Contudo, Cnossen e colaboradores, 2006, em uma revisão sistemática sobre a acurácia do ácido úrico antes de 25 semanas para predizer pré-eclâmpsia, avaliando 572 mulheres, concluíram que os dados são insuficientes para registrar acurácia do ácido úrico na predição de pré-eclâmpsia.⁹⁴

Na prática clínica, o ácido úrico tem sido visto mais como marcador do que como desencadeante da doença. Discute-se se sua elevação poderia manter correlação com morbidade materna e fetal, mas como reflexo e não como causa da pré-eclâmpsia. Para Roberts, em 2005, o ácido úrico sérico materno foi tão importante quanto a proteinúria para

identificar o risco fetal e morbidade materna. Além disso, já foi referido que pode ocorrer *elevação paralela do ácido úrico e da proteinúria*, no agravamento da doença.⁷³ No entanto, a controvérsia persiste. Thangaratinam e colaboradores, em 2006, em revisão sistemática, consideraram que o ácido úrico sérico materno por si só, não seria capaz de predizer as complicações maternas e fetais.²⁴ Diferente de Thangaratinam, Caroline Koopmans e Maria van Pampus, em 2009, analisando 1565 pacientes com pré-eclâmpsia, concluíram que o ácido úrico é um teste útil no manejo da pré-eclâmpsia. Esse exame poderia contribuir para melhorar o prognóstico materno e deveria ser solicitado. Quando o desfecho é especificamente eclâmpsia, seu valor é limitado, visto que, poucos estudos incluíram esse desfecho.⁷¹ Como se pode observar, não há consenso sobre esse tema.

1.9.4 Ácido Úrico como Marcador de Prognóstico Perinatal

A relação entre o ácido úrico materno elevado e o prognóstico perinatal não está totalmente estabelecida. Os dois eventos podem ser expressões separadas da mesma patologia, e os efeitos fetais, resultados da vasculopatia da placenta. Foi sugerido que o lactato liberado no metabolismo anaeróbico da placenta isquêmica poderia acometer o feto.

Já em 1976, Redman apontou a hiperuricemia associada à gravidade da hipertensão como indicador simples e confiável do prognóstico fetal, melhor do que os próprios níveis pressóricos maternos. Avaliando 332 gestantes hipertensas, concluiu que valores elevados dessa substância apresentavam melhor correlação com o prognóstico perinatal quando detectados mais precocemente, abaixo de 32 semanas de idade gestacional. Nesses casos, a internação das pacientes seria indicada. Não foi possível encontrar um valor de ácido úrico que se correlacionasse com morte fetal.⁸⁵

O aumento do ácido úrico foi observado como capaz de apresentar correlação com baixo peso ao nascer mais forte que a própria proteinúria. Schuster, em 1981, estudando 71 pacientes, concluiu que o ácido úrico elevado foi um índice útil para previsão de desempenho fetal em pacientes com pré-eclâmpsia. Esse autor não conseguiu detectar um valor compatível com morte fetal iminente.⁹⁵

Em 1984, Norman Sagen relatou que níveis séricos elevados de ácido úrico tinham correlação significativa com estresse fetal e crescimento intra-uterino restrito, especialmente, se essa elevação ocorria já no início do terceiro trimestre.⁹⁶

Voto, em 1988, estudou 215 casos de hipertensão na gestação, observou que o ácido úrico estava elevado nas hipertensas (6,22 mg/dL \pm 1,30 mg/dL) em relação às gestantes normais (3,99 mg/dL \pm 0,99 mg/dL). Além disso, observou uma correlação entre elevação do ácido úrico e baixo peso ao nascer. Concluiu que o ácido úrico tem baixo custo e serviria para presumir o prognóstico perinatal.⁹⁷

Shah e Reed, em 1996, analisando 271 gestantes hipertensas internadas em um centro de atendimento terciário, encontraram uma forte correlação entre ácido úrico superior a 6 mg/dL e morbidade perinatal, com risco relativo de 4,2 (95% CI,2,0-8,9; p < 0,0001), reforçando sua utilidade na prática clínica.⁹⁸

O ácido úrico sérico elevado já foi associado a fetos pequenos para idade gestacional.⁹⁹

Ramos e Martins-Costa, correlacionaram lesões vasculares no leito placentário de gestantes hipertensas com redução do peso fetal, proteinúria igual ou superior a 300 mg e ácido úrico sérico superior a 5,5 mg por dL. Em outra publicação, referiram uma elevação de ácido úrico sérico em pacientes com pré-eclâmpsia (6,1 \pm 0,38 mg/dL), superior aos níveis encontrados nas hipertensas crônicas.^{100,101}

Vasconcelos, estudando 82 gestantes normais e 216 com várias formas de hipertensão, concluiu que o ácido úrico reflete a gravidade da doença, podendo ser usado no manuseio clínico desses casos.¹⁰²

Em 1998, Merviel encontrou novamente correlação entre níveis elevados de ácido úrico e baixo peso do recém nascido, concluindo que esse é um exame adicional para melhor estabelecer um prognóstico fetal.¹⁰³

Também Klejewski em 2000, encontrou correlação entre níveis de ácido sérico elevado e provas de bem estar fetal comprometidas.¹⁰⁴

Segundo Roberts em 2005, a correlação do ácido úrico com desfecho perinatal foi mais forte que a da própria proteinúria, demonstrando que a prematuridade, baixo peso e crescimento intra-uterino restrito foram mais freqüentes em gestantes com ácido úrico elevado. Paula e colaboradores, em 2008, também demonstraram correlação entre ácido úrico e desempenho perinatal.^{22,73}

No que se refere à mortalidade perinatal, seu valor como decisório nas gestações de risco não está bem documentado.²⁵ Na realidade, um exame único capaz de oferecer muitas respostas não foi encontrado, e as decisões obstétricas mais acertadas devem ser fundamentadas em minuciosa avaliação clínica e exames complementares selecionados.

Embora a proteinúria e o ácido úrico possam apresentar uma estreita correlação nos casos mais graves, dificilmente um único exame seria capaz de definir a condição materna e fetal. Existem fortes evidências de que o **ácido úrico** é uma das provas laboratoriais com potencial capacidade não só de indicar um agravamento da condição materna, mas também de apresentar correlação com algumas condições do concepto, mas ***sem poder de decisão final***. ***A proteinúria materna também é parte integrante nos processos de decisão.***

1. 10 PRÉ-ECLÂMPسيا/ECLÂMPسيا – PROTEINÚRIA

No que se refere à proteinúria, algumas questões devem ser revisadas:

- Características da lesão renal que leva a perda de proteínas
- Métodos de avaliação da proteinúria: proteinúria de 24 horas (12 horas, 6 horas); índice proteinúria/creatininúria em amostra (P/C); “dipstick”.
- Variação do índice P/C em diferentes horários do dia e com a posição materna
- Conceito de proteinúria “maciça”
- Proteínas elevadas: valor e correlações clínicas

A lesão histológica renal que caracteriza a pré-eclâmpsia é a glomeruloendoteliose, em que os glomérulos se apresentam edemaciados e, as células endoteliais, com vacúolos. Esse achado histológico, juntamente com a vasoconstrição generalizada, pode levar até 25 a 30% de redução do fluxo sanguíneo, e das taxas de filtração glomerular. Isso leva à elevação das taxas sanguíneas de algumas substâncias, como o ácido úrico, bem como a graus variáveis

de perda urinária de proteínas. August e Lindheimer, em 1995, e Lindheimer e Kanter, novamente em 2010 estudaram profundamente a fisiopatologia da pré-eclâmpsia e descreveram a glomeruloendoteliose como um aumento do glomérulo devido primariamente a hipertrofia (mas não a hiper celularidade) de células intracapilares, principalmente endoteliais, reduzindo a luz capilar, podendo ocorrer microtrombose e deposição de material semelhante à fibrina. A ultramicroscopia revelou intensa vacuolização e edema de células endoteliais dos capilares e também das mesangiais em menor escala. A membrana basal apresentava-se aparentemente espessada. Essas alterações poderiam modificar a forma do rim, ao nível glomerular, eliminando as proteínas.^{23,84}

Essas modificações renais são capazes de reduzir as taxas de filtração, com perda urinária de proteínas. A gravidade da proteinúria pode ser compreendida como reflexo do comprometimento renal e marcador da gravidade da doença. Paralelamente, o ácido úrico sérico materno pode se apresentar elevado, apresentando uma correlação com a perda de função renal, e, portanto, com a proteinúria.¹⁰⁵

Em um controverso estudo, Strevens e colaboradores (2003), contestaram as lesões descritas como patognomônicas da pré-eclâmpsia, pois também poderiam ser encontradas em gestantes normais. Estes pesquisadores realizaram biópsia renal em 36 gestantes hipertensas e 12 gestantes normais, com estudo de microscopia convencional, eletrônica, além de técnicas de imunofluorescência. Também observaram que a glomeruloendoteliose estava presente em todas as pacientes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, mas também em 5 dos 12 controles, embora em diferentes graus. Assim, a pré-eclâmpsia poderia ser compreendida como uma forma extrema do processo de adaptação contínua da gravidez, ao invés de uma condição anormal separada. Estudos futuros trarão mais esclarecimentos a esse dilema.¹⁰⁶

Não avaliar ou subestimar a proteinúria pode retardar a detecção de nefropatia grave, podendo resultar em agravamento da perda de função renal.¹⁰⁷ Sob ponto de vista do grupo canadense, a pré-eclâmpsia é uma síndrome com reação inflamatória sistêmica, que depende da presença de hipertensão e proteinúria.⁵

1.10.1 Quantificação da Proteinúria

A perda de proteínas pela urina pode ser quantificada de diversas formas, mas a maneira ideal (rápida, de custos baixos, confiável) para utilização na prática médica diária, tem sido motivo de discussão. Considera-se uma proteinúria significativa quando atinge níveis iguais ou superiores a 300 mg em 24 horas.

Classicamente, o padrão ouro para essa avaliação é/foi a **proteinúria de 24 horas**.^{108,109} No entanto, a confiabilidade da proteinúria de 24 horas é contestada por alguns autores. Nas pacientes internadas, para que a avaliação de 24 horas seja confiável, é necessária uma participação consciente e atenta da paciente e da equipe de enfermagem em uma adequada coleta (o que nem sempre acontece), em um processo demorado e suscetível a erros e que, além de tudo, pode não condizer com as decisões obstétricas mais urgentes. Nas pacientes ambulatoriais, as dificuldades não são menores, inclusive no transporte do material coletado. Os erros de coleta podem ser para o excesso (além de 24 horas) ou para menos. Embora ainda seja utilizada para confirmação, sabe-se que a coleta de 24 horas, se for inadequada, pode significar em grandes variações na mesma paciente.¹¹⁰

Foram sugeridas dosagens de proteínas na urina coletada em 6 e 12 horas.¹⁰⁷ Modernamente, buscando-se alternativas para a avaliação da proteinúria, é sugerido o índice proteinúria/creatininúria em amostra e a detecção em fitas de imersão (*dipstick*). Inúmeras pesquisas, através dos tempos, têm procurado estabelecer o valor desse último exame (*dipstick*), cuja vantagem seria a praticidade e baixo custo, no entanto, o que tem sido demonstrado é que esse exame parece apresentar limitações.

Já de longa data, o *dipstick* tem sido avaliado para definir proteinúria. Meyer, e colaboradores em 1994 avaliaram 123 gestantes com *dipstick* negativos para proteinúria e encontraram um valor preditivo negativo de apenas 34% para afastar proteinúria significativa.¹¹¹ Gribble e colaboradores, em 1995, avaliando 3217 gestantes de baixo risco, concluíram que o rastreamento rotineiro de proteinúria pelo *dipstick* não trouxe informação importante.¹¹² Kuo e colaboradores, estudando 174 gestantes normais, concluíram que o *dipstick* de urina não é confiável nem para detectar, nem para excluir proteinúria na gestação, com falsos negativos de até 40%.¹⁰⁸

Em revisão da Cochrane, em 2004, a conclusão foi que a acurácia do *dipstick* urinário é pobre e de valor limitado para definir tanto a presença como a ausência de

proteinúria na pré-eclâmpsia, considerando-se 1+ (uma cruz) no exame. A acurácia poderia ser melhor para valores mais altos.¹¹³

Lorna Phelan, em 2004, estudando 503 amostras de *dipstick* em 170 mulheres, concluiu que aceitar proteinúria nula ou traços como *dipstick* negativo, deixa de diagnosticar real proteinúria em 1 de cada 11 pacientes. Esse seria um falso negativo aceitável para pacientes em revisão freqüente. Se utilizar valores de *dipstick* de ++ ou mais, seria aumentada a acurácia do exame para detectar pré-eclâmpsia. Destaca a importância de uma confirmação pelo índice P/C nas gestantes hipertensas, em especial em pesquisas científicas.¹¹⁴

Há autores que referem que poderia ser correlacionado com 30 mg/dL em determinação de urina colhida ao acaso e índice proteinúria/creatininúria igual ou maior que 0,3.³⁹

Concluindo, esse método é considerado impreciso por muitos autores devendo-se dar preferência a outros métodos. É sujeito a erros, mas *pode ser o único teste disponível em populações de baixo nível socioeconômico.*²⁷

Outra forma de quantificar a proteinúria, o *índice proteinúria/creatininúria em amostra (P/C)*, é uma tentativa de se obter respostas mais rápidas, econômicas, e menos sujeitas a erros. Esse índice foi utilizado inicialmente para pacientes não gestantes e, há mais de duas décadas, vem sendo utilizado na gestação. Sabe-se que a proteinúria de 24 horas e/ou índice de proteinúria/ creatininúria em amostra são fundamentais na avaliação das gestações complicadas pela hipertensão, mas persistem controvérsias sobre qual desses exames seria mais adequado.¹⁰⁷

Alguns autores contestam a precisão do índice P/C na avaliação da proteinúria. Lindow, em 1992, estudando 22 gestantes internadas com sonda vesical, concluiu que esse índice não apresentava boa correlação com a proteinúria de 24 horas ($r = 0,35$; $r = 0,53$; $r = 0,49$) para amostras colhidas em diferentes momentos do dia.¹¹⁵

No entanto, Robert e colaboradores, em 1997, encontraram forte correlação entre essas duas referidas formas de quantificar a proteinúria e concluíram que o índice P/C é uma excelente alternativa para quantificar a proteinúria.¹¹⁶

Chitalia, em 2001, estudou 170 pacientes com lesão glomerular e encontrou forte correlação entre P/C e proteinúria de 24 horas ($r = 0,97$), embora com grande intervalo de confiança. Para valores muito altos de proteinúria, o índice P/C daria uma diferença de valores de até 30% quando comparada com a proteinúria de 24 horas.¹¹⁷

Rodriguez, no mesmo ano, estudando 138 gestantes, encontrou forte associação entre essas duas medidas ($r=0,91$ e 95% de intervalo de confiança para 0,87 e 0,96) e concluiu que um ponto de corte de 0,14 para P/C excluiria proteinúria significativa.¹¹⁸ Para alguns autores, o índice P/C apresenta uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas para diferentes níveis de função renal.¹¹⁹

Em 2003, Durnwald, estudando 220 gestantes, concluiu que o índice P/C não foi efetivo para excluir proteinúria significativa.¹²⁰ No mesmo ano, Haas, comparando o índice P/C com proteinúria de 24 horas, encontrou boa correlação, em gestações no primeiro trimestre e no período pós-parto. Nos outros períodos o índice P/C não foi tão preditivo da proteinúria de 24 horas. O autor relata como limitação a pequena amostra.¹²¹

Price, em 2005, conclui que o índice P/C em amostra de urina ao acaso pode avaliar a proteinúria, mas há limitações metodológicas.¹²² Dee Ritz, 2007, estudando o índice P/C em 95 pacientes com pré-eclâmpsia, demonstrou que a amostra colhida precedendo a proteinúria de 24 horas teve valor preditivo para proteinúria total.¹²³

Papanna, em 2008, em revisão sistemática totalizando 1717 pacientes em sete estudos selecionados, concluiu que o índice P/C talvez não seja o teste ideal para substituir a proteinúria de 24 horas para diagnóstico de pré-eclâmpsia, mas parece adequado como teste de escrutínio. A sensibilidade foi de 90 a 99% e a especificidade de 33 a 65% quando o ponto de corte do índice P/C foi abaixo de 130 a 150 mg/g. Um índice de P/C de 600mg/g mostrou-se um bom preditor para 300 mg ou mais de proteinúria de 24 horas.¹²⁴

Côté, em 2008, refere que o índice P/C tem acurácia razoável para detectar proteinúria compatível com 0,3 g/dia ou mais e que os resultados observados parecem ser bastante confiáveis.¹²⁵ Embora inicialmente contestado, o valor do índice P/C está sendo progressivamente reconhecido.³⁹

Segundo Marshall D Lindheimer, em 2010, a coleta de proteinúria de 24 horas é comumente inadequada e os obstetras estão utilizando cada vez mais, o índice

proteínúria/creatininúria em seu lugar. Os valores de corte desse índice podem variar amplamente, de 0,19 até 1,14 nas diferentes pesquisas. Segundo esse autor, esse índice parece manter-se estável nas diversas coletas feitas em 24 horas em determinada paciente.²³

Há outras questões a serem consideradas, acerca da proteinúria avaliada pelo índice P/C, como, por exemplo, se esse índice pode ser modificado pelo momento da coleta, pela posição e atividade física materna.

1.10.2 Momento da Coleta, Posição e Atividade Física Materna

A proteinúria, em um determinado momento, poderia não representar a verdadeira perda urinária, já que essa poderia ser diferente em diversos períodos do dia.¹¹⁵

Além disso, a proteinúria poderia modificar-se com o exercício físico e com a posição vertical. Em relação a essas questões, Douma, estudando gestantes internadas com diminuição da atividade física, verificou que a proteinúria diurna e noturna não diferiram, enquanto que no grupo controle não gestante, o ritmo circadiano foi uma realidade.¹²⁶ Kieller, 2003, estabeleceu que, entre as amostras, a da manhã parece apresentar melhor correlação com a de 24 horas.¹⁰⁷

Valerio e colaboradores, em 2005, analisando 75 pacientes com hipertensão na gravidez após as 20 semanas de idade gestacional, verificaram que o momento da coleta não parece ser crítico na avaliação da proteinúria.¹²⁷

O índice proteinúria/creatininúria tem sido aceito para diagnóstico pela Sociedade Australiana e outras sociedades internacionais. Idealmente esse teste deveria ser feito pela manhã, mas não com a primeira urina, mas esse ponto não é considerado crítico.²¹

Concluindo: o índice P/C tem demonstrado ser um exame confiável, adequado para diagnóstico e acompanhamento de gestantes hipertensas, mas não é conclusivo o seu poder de decisão final. As decisões clínicas devem ter como base um contexto clínico e laboratorial completo.

1.10.3 Proteinúria “Maciça”

A definição de proteinúria maciça pode variar muito, de 1000 mg a acima de 5000 mg em 24 horas, dependendo do autor ou grupo considerado. O Royall College of Obstetrician and Gynaecologists (RCOG) considera valores de 1000 mg/24h.²⁷ Magee, 2008 e Marshal Lindheimer, 2010 referem que as definições de proteinúria maciça variam de autor para autor, com pontos de corte de 2 a 5 gramas por 24 horas.^{21,23}

Outros grupos denominaram como grave a proteinúria igual ou superior a 2000 mg/24h ou mesmo 3000 mg/24 horas.^{39,64} Sibai, 2007 refere 5000 mg em 24h como critério de gravidade.⁶⁵

1.10.4 Proteinúria: Repercussões Maternas e Perinatais

A gravidade da proteinúria materna tem sido relacionada com desfechos perinatais e maternos, porém seu valor e poder de determinar decisões clínicas continuam temas de debate.

Já de longa data, é relatada a associação da proteinúria com mau prognóstico perinatal, com baixo peso ao nascer, prematuridade, morte intraútero e neonatal.¹²⁸ No entanto, a associação entre proteinúria e repercussões perinatais não está claramente estabelecida. A relação da proteinúria com prematuridade já foi contestada.¹²⁹

Patricia Chan, em 2005, procurou um ponto de corte na proteinúria, avaliada por índice P/C, que pudesse prever prognóstico materno e fetal adverso. Embora não determinasse ponto de corte específico, a proteinúria teve importância na previsão de mau prognóstico. Um valor muito alto, superior a 900 mg/mmol (aproximadamente 9 g/dia) em mulheres com mais de 35 anos, foi associado à probabilidade de desfechos maternos desfavoráveis.¹³⁰

Dadelszen e Magee, em 2008, ressaltam que ao definir a gravidade da pré-eclâmpsia, o mais importante é distinguir os critérios que são capazes de prever mau prognóstico materno e fetal e que o PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of Risk) mostrou que os critérios para pré-eclâmpsia grave, não identificam de modo uniforme, mulheres com risco para desfechos adversos.⁵

Martins-Costa SH, em 2008, referiu associação de proteinúria a resultados maternos adversos (incluindo eclâmpsia). Para resultados perinatais adversos, a proteinúria mostrou associação significativa.¹³¹

Para outros autores, o aumento da proteinúria não parece ser um bom preditor do prognóstico perinatal e não deve ser utilizada como indicação única para interromper a gestação.²⁵ Uma revisão da Cochrane, em 2009, concluiu que testes de proteinúria não são capazes de prever adequadamente as complicações maternas e fetais da pré-eclâmpsia.¹³²

Além disso, Lindheimer, em 2010, refere que, no seu ponto de vista, as decisões clínicas não devem ser baseadas apenas na proteinúria, que não é um bom marcador de gravidade, mesmo que maciça. Também conclui que deveriam ser utilizados outros sinais mais confiáveis para determinar a gravidade da doença.²³

Finalmente, sabe-se que o principal foco do tratamento é o controle clínico materno e fetal e a data da interrupção da gestação. Há duas opções de manejo na pré-eclâmpsia e prematuridade: expectante e interrupção da gestação. A mortalidade neonatal pode ser, pelo menos parcialmente, atribuída à prematuridade iatrogênica. Por outro lado, definir o momento adequado para interromper a gestação pode evitar morbidade materna, entre elas, a evolução para o quadro de eclâmpsia. Exames complementares maternos e fetais, entre esses, o ácido úrico sérico materno e a proteinúria, merecem ser avaliados em diferentes populações definindo sua contribuição nos processos de decisões obstétricas.

2 OBJETIVO

2.1 GERAL

Estudar as pacientes com distúrbios hipertensivos da gestação que apresentaram eclâmpsia no HSL/PUCRS.

2.2 ESPECÍFICOS

Nas gestações complicadas por eclâmpsia:

- Descrever as características clínicas e laboratoriais das gestantes.
- Avaliar a frequência de complicações perinatais.
- Avaliar mortalidade materna e perinatal.
- Comparar as características clínicas e laboratoriais, complicações e mortalidade com as de gestações complicadas por síndrome de pré-eclâmpsia.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 GRUPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo.

3.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram levantados os dados da assistência de rotina das pacientes com hipertensão arterial na gestação que tiveram seu parto/puerpério assistidos no HSL-PUCRS-Alojamento Conjunto e Centro Obstétrico (CO) no período de janeiro de 2005 a setembro de 2010.

3.3 PROCEDIMENTO

Os dados referentes à pesquisa foram coletados dos prontuários, anotados em ficha criada para essa pesquisa e transferidos para planilha do Excel. Na Figura 2 estão representadas as fontes de dados das pacientes. A partir da ficha de coleta de dados, criou-se o registro no Programa Excel. As informações clínicas e laboratoriais foram revisadas em setores pertinentes do Hospital, e estão representadas na Figura 2.

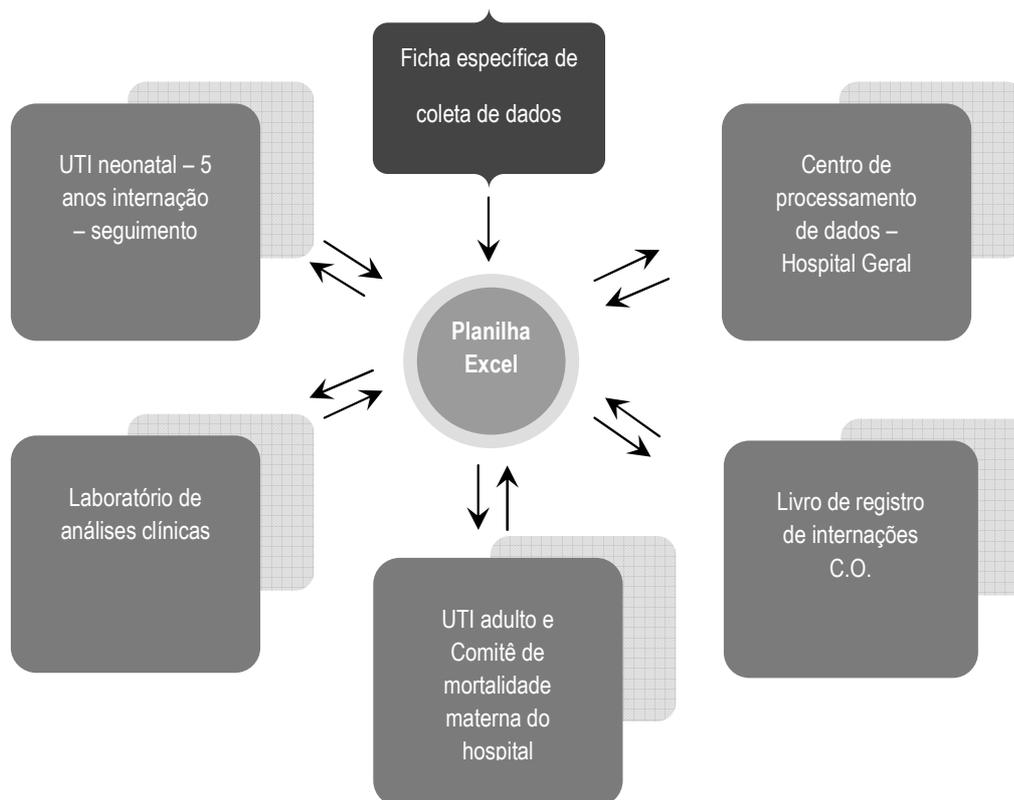


Figura 2 – Fontes de busca de dados das pacientes estudadas.

A fidedignidade dos dados foi revisada nos seguintes setores:

- Pediatria: revisão de todos os prontuários *dos recém-nascidos internados* na UTI neonatal, com seu desfecho até óbito ou alta
- Revisão de todos os prontuários dos *recém-nascidos* que tiveram óbito no período de 5 anos, relacionando com as mães que tiveram hipertensão
- Revisão dos prontuários dos *óbitos maternos* ocorridos no período estudado
- Centro Obstétrico(CO): comunicação verbal e *livro de internações* do CO
- Laboratório: revisão dos *dados laboratoriais* de todas as pacientes junto à chefia/funcionárias do Laboratório.
- Centro de Processamento de dados do HSL PUC-RS: lista de *todas as pacientes internadas* no Centro Obstétrico no período de estudo (n=14908).

3.4 PROCEDIMENTO DE AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial é verificada de forma rotineira conforme orientação do ACOG e NHBPEPWGHBPP,^{1,2} com a paciente sentada, manguito colocado na altura do coração, após 20 minutos de repouso e em duas tomadas separadas, no mínimo, por intervalo de 4 a 6 horas. Para a pressão arterial diastólica é considerado o quinto som de Korotkoff. O esfigmomanômetro utilizado é o convencional aneróide ou de coluna de mercúrio, ambos submetidos à aferição regular pelo HSL.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Gestação complicada por pré-eclâmpsia e eclâmpsia
2. Parto ocorrido no HSL PUCRS

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Condições ou patologias concomitantes capazes por si só, de alterar o prognóstico materno e fetal, tais como tabagismo, diabete, infecções, gemelaridade, doença hemolítica perinatal.

3.7 VARIÁVEIS EM ESTUDO

As pacientes foram avaliadas quanto às seguintes variáveis:

- a) idade
- b) número de gestações
- c) paridade
- d) peso materno
- e) idade gestacional no momento do parto
- f) pressão arterial sistólica (PAS)
- g) pressão arterial diastólica (PAD);

- h) índice proteinúria/creatininúria em amostra
- i) ácido úrico sérico materno
- j) provas para diagnóstico de síndrome HELLP
- k) via do parto

Os recém-nascidos foram avaliados sob os seguintes parâmetros:

- a) peso ao nascer;
- b) idade gestacional;
- c) índice de Apgar no primeiro e quinto minutos;
- d) internação em UTI neonatal;
- e) morte neonatal

3.8 ANÁLISE LABORATORIAL

Os exames de laboratório foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital São Lucas da PUC-RS.

Ácido úrico: as amostras de sangue foram coletadas após jejum de pelo menos 4 horas. Os reagentes utilizados foram tampão e enzimas (peroxidase, ascorbato oxidase), 4 aminofenazona, ferrocianato de potássio, além de ácido 3,5- dicloro 2 hidroxibenzenossulfônico e o tipo de reação foi o teste colorimétrico enzimático de ponto final. Os equipamentos utilizados foram o MEGA e ADVIA. As medidas foram feitas de forma automática, com rigoroso controle de qualidade e calibração sistemática do equipamento.

Proteinúria: Foi utilizado o método turbidimétrico com ácido sulfossalicílico a 3% e a coleta de urina em amostra foi realizada em qualquer momento do dia.

Creatininúria: Foi utilizado o método enzimático de dois pontos e química seca no Equipamento Fusion 5.1 FS Johnson-Johnson.

O resultado da relação proteinúria creatininúria foi expresso pelo índice P/C.

3.9 DEFINIÇÕES DE TERMOS PARA O ESTUDO

Hipertensão arterial (HA): pressão arterial sistólica igual ou maior que 140 mm Hg e pressão arterial diastólica igual ou maior que 90 mm Hg, consideradas as fases 1 e 5 dos sons de Korotkoff.^{1,21}

Pressão Arterial Sistólica (PAS): é o ponto no qual o primeiro de dois ou mais sons de Korotkoff é auscultado.^{1,21}

Pressão Arterial Diastólica (PAD): é definida pelo desaparecimento do som de Korotkoff (início da fase 5).²

Pré-Eclâmpsia (PE): elevação da pressão arterial a níveis superiores a 140/90 mm Hg, acompanhados de proteinúria patológica, após as 20 semanas de idade gestacional, em gestante previamente normotensa.²

Síndrome de pré-eclâmpsia (SPE): associação de hipertensão arterial e proteinúria patológica, acompanhadas de edema ou não, que desaparece em até três meses após o parto, iniciando após a vigésima semana de gestação, em mulheres anteriormente normotensas.¹³³

Eclâmpsia: ocorrência de convulsões, em paciente com pré-eclâmpsia, não atribuíveis a outra doença do sistema nervoso central.²

Proteinúria Patológica: aparecimento de proteinúria igual ou superior a 300 mg em urina de 24 horas ou P/C igual ou maior que 0,3.²¹

Nuliparidade: não ter parido gestação anterior com um curso de 20 semanas ou mais, ou não ter dado à luz a um feto com 500 gramas ou mais.¹³⁴

Baixo Peso ao Nascer: peso igual ou inferior a 2500 gramas no momento do nascimento.¹³⁵

Prematuro: recém-nascido antes de 37 semanas a partir do primeiro dia do último período menstrual, segundo a OMS. Idade gestacional: calculada pelo novo escore de Ballard, expandido para recém-nascidos extremamente prematuros.¹³⁵

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram avaliados por estatística descritiva com medidas de tendência central e dispersão (média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil) para variáveis contínuas, e ainda frequências e percentis para variáveis categóricas. As comparações foram feitas com teste *t* de Student ou Mann Whitney, para dados paramétricos e não-paramétricos, respectivamente. Os dados categóricos foram comparados pelo teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher.

As correlações de dados paramétricos foram realizadas pelo teste de correlação de Pearson e as correlações não-paramétricas foram realizadas com o teste de Spearman. A regressão logística multivariada foi usada para controlar a tendência e avaliar associações independentes com eclâmpsia, odds ratio (IC95%) foi analisado. O nível de significância adotado foi $\alpha=0,05$. O programa empregado foi o Microsoft Excel para registro em banco de dados criado para essa pesquisa e, na análise, o programa Statistical Package to Social Sciences (SPSS versão 17) para Windows.

3.11 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRABALHO

O Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde não exige um formato específico para a apresentação da tese. Seguiram-se recomendações adaptadas de Spector (2002), sendo as referências bibliográficas apresentadas conforme as normas do estilo Vancouver, e a ordem das citações segue numeração pelo seu aparecimento no texto.

A autora participou da revisão da literatura, do desenvolvimento da idéia, da preparação do projeto, da seleção dos prontuários das pacientes, da coleta de dados, da análise e interpretação dos dados e da redação da tese e do artigo. Na revisão da literatura (nas bases de dados MEDLINE e LILACS), bem como na normatização da bibliografia foi auxiliada pela bibliotecária Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia. No Laboratório de Patologia do Hospital São Lucas da PUC, foi instruída pela bioquímica Dra. Mirian Fortes Perrenaud, quanto à técnica e procedimentos para avaliação das substâncias estudadas. O presente estudo envolveu também várias Unidades do HSL como fontes de dados e apoio. Nossos resultados são provenientes de um atendimento com firme e estreita integração entre Obstetras, Clínicos

(Nefrologistas) e Internistas da UTI neonatal. A análise estatística foi realizada com o apoio e orientação do Prof. Dr. Mário Wagner e Prof.^a Ceres Oliveira.

4 RESULTADOS

O presente trabalho obteve resultados que estão apresentados no artigo que segue submetido ao periódico Obstetrics and Gynecology (Green Journal).

Title: Eclampsia versus preeclampsia: what does such comparison adds?

Authors: Leticia Germany Paula MD PhD¹, Bartira Ercilia Pinheiro da Costa, PhD¹, Jorge Hecker Luz MD PhD¹, Edson Vieira da Cunha Filho MD¹, Ivan Carlos Antonello, MD PhD¹, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, MD PhD¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Instituto de Pesquisas Biomédicas-Hospital São Lucas/Faculdade de Medicina of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil, 90610000

Corresponding author:

No reprints requested

Name: Leticia Germany Paula

Address: Av. Ipiranga, 6690. Hospital São Lucas da PUCRS,

2° Andar Laboratório de Nefrologia, Instituto de Pesquisas Biomédicas

Porto Alegre, RS, Brazil ZIP code: 90610-000

Telephone: ++ 55 51 3367700

Fax: ++ 55 51 33367700

e-mail: leticiagpaula@terra.com.br

Acknowledgments and Sources of Financial Support: Support was received from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). CEPF is a CNPq researcher.

None of the authors has any potential conflict of interest.

Short Title: Comparing eclampsia and preeclampsia

Précis: The combination of maternal uric acid above 5.9 mg/dL and proteinuria-to-creatininuria ratio above 4.9 is strongly associated to eclampsia.

Abstract:

Objective: To characterize a group of women who developed eclampsia and to compare them with a group that had preeclampsia syndrome.

Methods: The records of patients delivered at Hospital São Lucas from PUCRS were reviewed retrospectively and the charts of 733 pregnant women with hypertension were selected; 424 had a diagnosis of preeclampsia syndrome and 52, of eclampsia.

Results: Patients with eclampsia and preeclampsia were different in several clinical, laboratorial and demographic aspects. Those with eclampsia were younger, had fewer pregnancies and lower weights. Mean values of systolic and diastolic blood pressure were markedly higher in the eclampsia group. The occurrence of HELLP syndrome was significantly different between groups, with a higher risk in the eclampsia group. Mean urinary protein excretion was also above severity thresholds in hypertensive pregnancies. Patients with eclampsia had higher serum uric acid levels, were more likely to have cesarean section, and had worst perinatal outcomes. The combination of uric acid equal or above 6.0 mg/dL and proteinuria/creatininuria ratio (PCR) equal or above to 5 had a striking association with eclampsia according to logistic regression. Maternal age below 16 years was also a risk.

Conclusion: Our data strongly suggest that the combination of maternal serum uric acid above 5.9 mg/dL and proteinuria-to-creatininuria ratio equal or above 5 pose special risk to mothers and may be an indication that pregnancy interruption should be considered.

INTRODUCTION

Hypertension remains a leading cause of maternal mortality worldwide [1]. Ninety-nine percent of all the maternal deaths occur in low and middle income countries [2].

Hypertensive disorders of pregnancy are the commonest cause of maternal death in South Africa, Latin America and the Caribbean [3]. They also pose considerable risks to the fetus and newborn, with perinatal death rates ranging from 5.6 to 11 % [4] [5].

Preeclampsia is a multisystem disorder of pregnancy and puerperium, that complicates approximately 2 to 8 percent of all pregnancies [6] [7]. It is characterized by increased blood pressure accompanied by proteinuria, usually after 20 weeks of pregnancy. Eclampsia is the occurrence of one or more seizures, coma or both in a woman with preeclampsia, not attributable to other central nervous system disorders [8]. Eclampsia complications, mainly cerebral hemorrhage, account for 50 per cent of all hypertensive maternal deaths [1] [9].

The pathogenesis of preeclampsia has not been fully understood, and prevention and prediction are difficult or even not possible [7]. The identification of clinical and laboratorial markers to distinguish groups at special risk to develop eclampsia draws special interest. Uric acid and proteinuria have been studied for many decades to establish their relationship with the severity of preeclampsia and maternal and perinatal outcomes [10] [11] [12].

Estimation of maternal risk is especially useful in preeclampsia remote from term, when conservative management is the option to prevent prematurity. Decisions about interrupting pregnancies are the result of balancing maternal risks and perinatal benefits [13].

This study was undertaken to characterize clinical, laboratorial aspects and outcomes of a group of women with eclampsia assisted in a tertiary center and to compare with a group who developed preeclampsia syndrome. We focused specially in blood pressure, proteinuria and maternal serum uric acid.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study reviewed the records of patients with eclampsia and preeclampsia who delivered at Hospital São Lucas (HSL) of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), an University Hospital and referral center for high-risk pregnancies, from January 2005 to September 2010. The charts of 733 pregnant women with hypertension during pregnancy were revised. In 424 cases, the diagnosis was preeclampsia syndrome, and in 52, eclampsia. Patients received prenatal care at our hospital or came from other units referred by the assistant consultant to our tertiary center.

The diagnosis of preeclampsia syndrome was considered when the occurrence of new hypertension (BP above 140/90 mmHg) and new proteinuria (equivalent to at least 300 mg/24 h) after the 20th week of pregnancy were present [8] [14]. It usually correlates with a urine protein to creatinine ratio (PCR) equal or above than 0.3 [15]. Pregnant women were also considered as preeclamptic when the diagnosis was registered by the attending physician. We defined as eclamptic seizures the presence of new onset grand mal seizures in a woman with preeclampsia, excluding other central nervous system disorders [6]. Small for gestational age was defined as birth weight below the 10th percentile. Gestational age was determined by an early ultrasound when available, last menstrual period, or pediatric evaluation.

Patients were excluded if they had concomitant diseases that might interfere with maternal or perinatal outcomes, such as diabetes, infections, hemolytic disease and chronic kidney disease.

The following variables were recorded: age (years), weight (kg), parity (n), systolic and diastolic blood pressures (BP) (mmHg), maternal serum uric acid (UA in mg/dL) protein/creatinine ratio (PCR), HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets), delivery (vaginal or cesarean section), gestational age (weeks), birth weight (g) and

Apgar index. Both maternal and perinatal deaths were recorded. As this was a retrospective study, sometimes not all the data were available for some patients.

The routine management at Hospital São Lucas follows pre-established protocols. Women with preeclampsia remote from term (34 weeks gestation or less) are assigned to expectant management if there is no fetal distress or severe intrauterine restriction, and maternal blood pressure is under control, without premonitory signs [13]. Metildopa and oral hydralazine are the first and second options to control blood pressure, and are started when BP is above 159/99 mmHg. Labetalol is not available in our country. Corticosteroids to accelerate fetal lung maturity are used in preeclamptic patients with gestational age between 24-34 weeks. Hypertensive crises, if present, are controlled with intravenous hydralazine, 5 to 10 mg repeated each 20-30 min if needed, to a maximum of 30 mg. Alternatively, patients are administered oral nifedipine 10 mg, repeated after 30 minutes to a maximum of 30 mg.

Patients with premonitory signs and eclampsia are treated with magnesium sulphate to prevent and control seizures. Magnesium sulphate is administered intravenously at a 6 g loading dose diluted in saline, followed by a maintenance dose of 2 g/h until 24 hours postpartum. During eclamptic seizures, fetal heart beats are monitored to detect fetal distress.

We consider eclampsia a contraindication for expectant management. The treatment of eclampsia is delivery after stabilizing maternal conditions. Decisions about whether to proceed induction of labor or cesarean section are individualized and based on classic obstetric indications [16].

In addition to material to measure maternal serum uric acid levels, a urine sample is collected to measure proteinuria and creatinuria in most cases, and laboratory tests were performed to detect HELLP syndrome. All the analyses are carried out at the routine Laboratory of Clinical Analysis of the HSL of PUCRS. Routine fetal well being is evaluated in mothers with preeclampsia using antepartum cardiotocography, auditory evoked

response[17], fetal movement counts, ultrasound to evaluate amniotic fluid volume and fetal growth. Doppler imaging is performed in selected cases.

Mean and standard deviation or median and interquartile range were used to describe continuous variables. Comparisons were made using t tests or nonparametric tests when distributional assumptions were unclear (Mann Whitney tests). Categorical data were described using counts and percentages and compared using chi-square tests or the Fisher exact test when appropriate. A logistic regression model was used to obtain adjusted odds ratios for the various risk factors potentially implicated in the occurrence of eclampsia. The level of significance was set at $\alpha=0.05$. Microsoft Excel was used to prepare a database, and data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17) for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

This study was approved by the Ethics and Scientific Committee of Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil.

RESULTS

The main clinical and demographic characteristics of the study sample are shown in Table 1. Categorical data about uric acid, proteinuria, blood pressure and HELLP syndrome are shown in Table 2. The occurrence of HELLP syndrome was significantly different between groups, with a higher risk among women with eclampsia (OR 6.5; 95%CI, 3.2–13.2; $p < 0.001$).

Table 3 shows the associations of eclampsia with selected outcomes. Eclampsia was associated with greater rates of prematurity, cesarean delivery, low birth weight and neonatal depression. The results of multivariate logistic regression analysis, shown in Table 4, revealed the independent factors associated with eclampsia: uric acid above 5.9 mg/dL; PCR equal to or above 5; and maternal age below 16 years. No significant associations between eclampsia and primiparity or blood pressure were found in the regression model.

The probabilities of eclampsia according to uric acid and urinary protein excretion are described in Table 5. The probability of eclampsia was higher with the progressive increase of PCR regardless of level of uric acid. In patients with uric acid above 5.9 mg/dL, the association with eclampsia was significant when PCR was at least 5. Figure 1 shows that both uric acid and proteinuria are associated with eclampsia, and the risk is extremely high when uric acid is above 5.9 mg/dL and PCR is above 4,9.

There was one maternal death in the eclampsia group of a patient with concomitant HELLP syndrome, and one late maternal death in the preeclampsia group of a patient who had cerebral hemorrhage.

DISCUSSION

The focus of the current study was to describe clinical and laboratorial characteristics of a group of pregnant women who developed eclampsia, and to compare them with those who had preeclampsia. One of the most serious maternal risks is the development of eclamptic seizures, which is closely associated with maternal mortality [7]. Eclampsia was considered avoidable in the past because adequate obstetric care was expected to prevent most cases. This concept has been reviewed because it is now known that eclampsia may affect women with mild hypertension or hypertension of unsuspected severity [18]. Katz et al. (2000) studied 53 pregnancies complicated by eclampsia and concluded that eclampsia is not necessarily a progression from severe preeclampsia, and that most cases are not preventable. They also found that uric acid was higher than 6 mg/dl in 43 of their 53 cases [19]. Hyperuricemia has been referred as a severity marker in preeclampsia, especially if it rises to levels above 6mg/dL [6, 8].

It is important to recognize, among women with preeclampsia, those at a higher risk of eclampsia. Our findings support the view that elevated uric acid levels, as well as proteinuria, are associated with the severity of maternal disease and may be associated with the risk of eclampsia.

Uric acid elevation may play an etiological role or be a consequence of the hypertensive disorder. Hyperuricemia may promote endothelial dysfunction, but it is unlikely that a single factor explains this condition.[20] Recent studies suggest that uric acid is more than a marker of preeclampsia, and that it may be elevated before clinical disease [10] [21]. Studies have demonstrated an association between elevated uric acid and unfavorable outcomes [22] [23]. Our study provides further evidence that uric acid may be a useful marker to monitor preeclampsia severity and an instrument to support obstetric decisions.

In our series, levels of maternal serum uric acid equal or above 6 mg/dL and PCR equal or above 5 were strongly associated with the development of eclamptic seizures. These findings are particularly useful to make clinical decisions during conservative management in preeclampsia and prematurity if it is assumed that elevated uric acid poses a particular risk to develop eclampsia.

Clinical manifestations and abnormal laboratory results in preeclampsia, such as high blood pressure and proteinuria, may better characterize this disease. However some points are still a matter of discussion. In the eclampsia series studied by Shah, proteinuria was absent in a few cases [24], a fact also previously reported by Douglas and Redmann [4]. Proteinuria is a key feature in the hypertensive disorders of pregnancy, and even the concept of heavy proteinuria may vary according to different guidelines, from 1 to 5 g/24 hours [7], and its correlation with unfavorable outcomes is not fully established.

For the analysis of perinatal risks, proteinuria has been studied to evaluate outcomes, and results have been conflicting. Increasing proteinuria has been associated with unfavorable perinatal outcomes. Chan et al. (2005) suggested that PCR, which may be important in clinical evaluations, was associated with unfavorable outcomes, although a specific PCR cutoff value has not been identified [25]. Proteinuria has been considered a poor predictor of major maternal and fetal complications in women with preeclampsia [26] [27].

In this study, PCR was used to estimate urinary protein excretion because it is a faster and easier method. In most cases of eclampsia, interruption of pregnancy was performed as soon as possible. Twenty-four hour urine collections have been questioned as the gold standard, because urine collection is frequently inaccurate [28].

In our sample, there was a significant correlation between the proteinuria levels, measured using PCR, and eclamptic episodes. When increased PCR was associated with an elevated maternal serum uric acid, the occurrence of eclampsia was substantially elevated and

special attention has to be given to avoid prolonging pregnancy. We are aware that the clinical value of proteinuria has been questioned. Lindheimer and Kanter (2010) concluded that the amount of proteinuria is not a good marker of severity of preeclampsia, and that this measure should not guide management. [11]. The present study suggest that a simple measurement, such as proteinuria, in association of other markers, such as uric acid, may help clinical decisions in the assistance of selected patients with a proteinuric hypertensive disorder of pregnancy. Perinatal outcomes were also worst in eclamptic patients, and early detection of risk patients is useful.

An interesting finding was the fact that blood pressure levels were not independent factors associated with eclampsia, although high blood pressure levels are related to cerebral hemorrhage [29]. One of the limitations of this the study was its retrospective design and the fact that data were missing for some patients, although the number of patients with eclampsia was significant. Our findings seem to suggest that uric acid and proteinuria are markers of severity and useful in decision making, although it is not clear if they are part of the preeclampsia/eclampsia pathogenesis or if they are only clinical manifestations of this disease. Biases might occur, and elevated uric acid levels might emerge as a result of all the process of seizures, as hypoxia might be a mechanism of uric acid elevation [30].

Uric acid and proteinuria seem to be important risk factors, or markers, for the development of eclampsia. Results must be interpreted with caution and confirmed in further studies. Preeclampsia is still a leading cause of morbidity and mortality in developing countries. Knowledge of the local maternal profile should be part of preventive measures. Our data strongly suggest that the combination of maternal serum uric acid levels above 5.9 mg/dl and PCR equal to or above 5 poses a special risk to mothers and may be an indication that pregnancy interruption should be considered. These changes might precede eclampsia, and their identification may be an important contribution to clinical decision making.

REFERENCES

1. Khan, K.S., et al., *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review*. Lancet, 2006. **367**(9516): p. 1066-74.
2. Knight, M., *Eclampsia in the United Kingdom 2005*. BJOG, 2007. **114**(9): p. 1072-8.
3. Ronsmans, C. and W.J. Graham, *Maternal mortality: who, when, where, and why*. Lancet, 2006. **368**(9542): p. 1189-200.
4. Douglas, K.A. and C.W. Redman, *Eclampsia in the United Kingdom*. BMJ, 1994. **309**(6966): p. 1395-400.
5. Sibai, B., G. Dekker, and M. Kupferminc, *Pre-eclampsia*. Lancet, 2005. **365**(9461): p. 785-99.
6. *ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(1): p. 159-67.
7. Steegers, E.A., et al., *Pre-eclampsia*. Lancet, 2010. **376**(9741): p. 631-44.
8. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. S1-S22.
9. Moodley, J., *Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy: Saving Mothers report 2002-2004*. Cardiovasc J Afr, 2007. **18**(6): p. 358-61.
10. Thangaratinam, S., et al., *Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review*. BJOG, 2006. **113**(4): p. 369-78.
11. Lindheimer, M.D. and D. Kanter, *Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(2 Pt 1): p. 365-75.
12. Lam, C., et al., *Uric acid and preeclampsia*. Semin Nephrol, 2005. **25**(1): p. 56-60.

13. Haddad, B. and B.M. Sibai, *Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia*. Semin Perinatol, 2009. **33**(3): p. 143-51.
14. Cardiologia, S.B.d., S.B.d. Hipertensão, and S.B.d. Nefrologia, *Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI*. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2010. **32** (Suplemento 1): p. 1-64.
15. Lindheimer, M.D., S.J. Taler, and F.G. Cunningham, *Hypertension in pregnancy*. J Am Soc Hypertens, 2008. **2**(6): p. 484-94.
16. Aagaard-Tillery, K.M. and M.A. Belfort, *Eclampsia: morbidity, mortality, and management*. Clin Obstet Gynecol, 2005. **48**(1): p. 12-23.
17. Luz, N.P., *Auditory evoked response of the human fetus: simplified methodology*. J Perinat Med, 1991. **19**(3): p. 177-83.
18. Sibai, B.M., et al., *Eclampsia. V. The incidence of nonpreventable eclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 1986. **154**(3): p. 581-6.
19. Katz, V.L., R. Farmer, and J.A. Kuller, *Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(6): p. 1389-96.
20. Kanellis, J. and D.H. Kang, *Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease*. Semin Nephrol, 2005. **25**(1): p. 39-42.
21. Powers, R.W., et al., *Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(1): p. 160.
22. Paula, L.G., et al., *Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension?* Hypertens Pregnancy, 2008. **27**(4): p. 413-20.

23. Roberts, J.M., et al., *Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension*. *Hypertension*, 2005. **46**(6): p. 1263-9.
24. Shah, A.K., K. Rajamani, and J.E. Whitty, *Eclampsia: a neurological perspective*. *J Neurol Sci*, 2008. **271**(1-2): p. 158-67.
25. Chan, P., et al., *Proteinuria in pre-eclampsia: how much does it matters?* *BJOG*, 2005. **112**(3): p. 280-5.
26. Magee, L.A., et al., *Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review*. *Hypertens Pregnancy*, 2009. **28**(3): p. 312-47.
27. Thangaratinam, S., et al., *Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review*. *BMC Med*, 2009. **7**: p. 10.
28. Cote, A.M., et al., *The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice?* *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **199**(6): p. 625 e1-6.
29. Martin, J.N., Jr., et al., *Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure*. *Obstet Gynecol*, 2005. **105**(2): p. 246-54.
30. Fox, I.H., T.D. Palella, and W.N. Kelley, *Hyperuricemia: a marker for cell energy crisis*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(2): p. 111-2.

Table 1 – Clinical and demographic maternal characteristics

Variables	PE	E	P
Age, years	27.6 ± 7.3	22.6 ± 7.2	<0.001***
Parity	1.5 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.054****
Maternal weight, kg	84.7±17.7	71.8±11.0	<0.001***
Systolic blood pressure, mmHg	164.9±18.7	180.0±24.2	<0.001***
Diastolic blood pressure, mmHg	105.1±12.4	113.9±13.2	<0.001***
PCR	0.68 (0.36-2.01)	3.62 (1.10-11.55)	<0.001****
Uric acid, mg/dL	5.33±1.47	6.85±1.97	<0.001***
Newborn weight, g	2676.8±857.8	2290.6±910.4	0.002***
Apgar index 1 st minute	7.8±1.9	6.7±2.2	0.001***
Apgar index 5 th minute	9.0±1.5	8.2±1.6	0.001***
Gestational age, weeks	36.4±3.5	34.5±3.9	<0.001***
Perinatal Deaths, n°(%)	8 (1.9)	2 (3.8)	0.902*

Data are presented as mean ± standard deviation, median (IQR 25-75) or counts (percentage). PE: preeclampsia, 424 women, and E: eclampsia, 52 women; P: statistical significance; *Chi square test; ** Fisher exact test; *** Student *t* test; ****Mann-Whitney test; [md (p25-p75)]: median (25% to 75% percentiles) ; PCR: urinary protein/creatinine ratio.

Table 2 – Categorical data regarding distribution according to uric acid level, proteinuria, blood pressure and HELLP syndrome.

Variables	Preeclampsia n (%)	Eclampsia n (%)	P
Uric acid, mg/dL			
<6	232 (69.9)**	16 (32.0)	<0.001*
6 to 7.99	83 (25.0)	16 (32.0)	
≥ 8	17 (5.1)	18 (36.0)**	
Proteinuria (PCR)			
<1	221 (61.2)**	10 (21.7)	<0.001*
1 to 1.99	49 (13.6)	7 (15.2)	
2 to 4.99	48 (13.3)	8 (17.4)	
≥ 5	43 (11.9)	21 (45.7)**	
Systolic blood pressure, mmHg			
<160	119 (32.4)	8 (15.4)	0.019*
≥ 160	248 (67.6)	44 (84.6)	
Diastolic blood pressure, mmHg			
<110	199 (54.2)	15 (28.8)	0.001*
≥ 110	168 (45.8)	37 (71.2)	
HELLP syndrome			
Yes	13 (3.5)	12 (23.0)	<0.001*
No	354 (96.5)	40 (77.0)	

* chi-square test; ** significant difference by adjusted residuals (p<0.05)

Table 3 – Association of eclampsia with selected outcomes.

Variables	Preeclampsia N (%)	Eclampsia N (%)	P
Delivery, n (%)			
Vaginal	131 (31.0)	6 (11.5)	0.006*
Cesarean section	292 (69.0)	46 (88.5)	
Intrauterine growth, n(%)			
Small for GA	58 (13.7)	8 (15.4)	0.782*
Adequate for GA	341 (80.6)	40 (76.9)	
Large for GA	24 (5.7)	4 (7.7)	
Newborn weight, g; n (%)			
< 2500	156 (36.8)	32 (61.5)	0.001*
≥2500	268 (63.2)	20 (38.5)	
GA, weeks; n (%)			
<37	169 (41.2)	35 (67.3)	0.001*
≥37	241 (58.8)	17 (32.7)	
Apgar 1st minute, n (%)			
<7	52 (12.3)	19 (36.5)	<0.001*
≥7	370 (87.7)	33 (63.5)	
Apgar 5th minute, n (%)			
<7	17 (4.0)	8 (15.4)	0.003*
≥7	403 (96.0)	44 (84.6)	
Newborn death, n (%)	8 (1.9)	2 (3.8)	0.300**

P: statistical significance; *Chi-square test; ** Fisher exact test; GA: Gestational age.

Table 4 – Multivariate logistic regression to evaluate independent factors associated with eclampsia.

Variables	OR (95% CI)	P
Uric acid \geq 6 mg/dL	2.71 (1.24 – 5.95)	0.013
PCR		
<1	1.00	
1-1.99	2.15 (0.69 – 6.72)	0.188
2-4.99	2.76 (0.90 – 8.42)	0.075
\geq 5	5.49 (2.02 – 14.9)	0.001
Primiparity	0.89 (0.41 – 1.93)	0.767
Age (years)		
Between 16 and 35	1.00	
< 16	4.89 (1.46 – 16.4)	0.010
> 35	0.29 (0.08 – 1.09)	0.067
Systolic BP \geq 160 mmHg	1.21 (0.49 – 2.95)	0.680
Diastolic BP \geq 110 mmHg	3.42 (0.62 – 18.8)	0.158

BP: Blood pressure

Table 5 – Eclampsia (%) and risk according to uric acid and proteinuria levels

PCR	Uric acid (mg/dL)			
	<6 (%)	OR (IC 95%)	≥6 (%)	OR (IC 95%)
<1	3.6	1.00	7.7	1.00
1-1.99	9.1	2.67 (0.50-13.0)	19.0	2.82 (0.46-18.4)
2-4.99	8.0	2.32 (0.30-14.0)	23.1	3.60 (0.69-20.8)
≥5	15.0	4.71 (0.84-24.2)	40.9	8.31 (2.0-39.9)

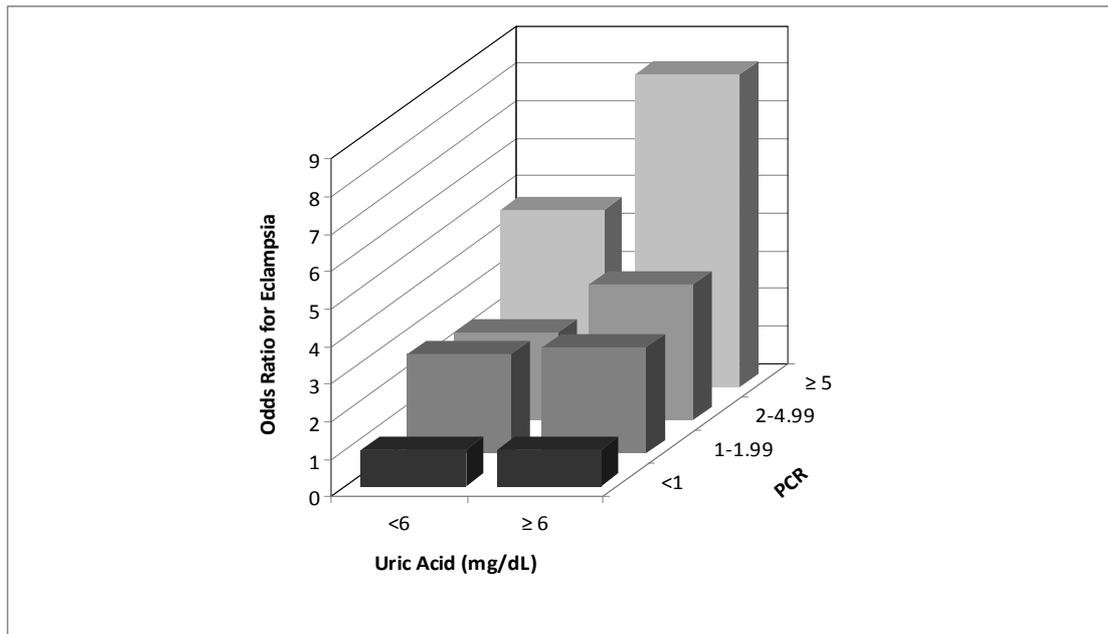


Figure 1 – Association of uric acid levels and urinary protein/creatinine ratio (PCR) levels with eclampsia.

5 COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão arterial na gestação continua sendo um grande desafio, não só pela sua frequência, mas também pela sua gravidade. É uma das principais causas de morte materna, especialmente em países em desenvolvimento. A pré-eclâmpsia ocorre em 2 a 8% das gestações. A maior parte das mortes está associada a sua maior complicação, a eclâmpsia. A eclâmpsia é rara na Europa e nos Estados Unidos, com 2 a 3 casos/10.000 e chega a 16 a 69/10.000 nos países em desenvolvimento.^{9,136} Além disso, em países onde a assistência pré-natal não é adequada, a pré-eclâmpsia e eclâmpsia podem ser responsáveis por 40 a 80% das mortes maternas, estimadas em 50.000 por ano. No Reino Unido, assistência não efetiva contribuiu para 72% das mortes maternas relacionadas à hipertensão na gravidez. Na Holanda, foi responsável por 96% dos casos de mortalidade, sendo recomendado que se façam idênticos levantamentos em outros países.^{137,138}

Usualmente, a eclâmpsia é um quadro súbito e emergencial. Sua ocorrência e seus trágicos desfechos ocorrem por uma complexa cadeia de fatores que vão muito além da doença clínica em si, sendo relacionada a uma série de outros eventos não apenas da área médica. Estes fatores são condições socioeconômicas, administrativas (como possibilidade de transporte imediato), educacionais (como assiduidade a consultas de pré-natal, capacidade de reconhecer os sinais de alerta, etc.), e assistenciais (como presença de centros terciários com equipe médica e paramédica com treinamento). Por essas razões, os desfechos finais podem ser desfavoráveis.¹³⁹

Assim, por razões médicas, socioeconômicas e administrativas, existem grandes variações geográficas na ocorrência de eclâmpsia. Portanto, é absolutamente crítico que se desenvolvam estudos com informações confiáveis sobre a ocorrência, apresentação, evolução e desfechos da pré-eclâmpsia e eclâmpsia nas diferentes partes do mundo.²⁷ A OMS recomenda fortemente avaliações regionais com medida básica para iniciar o processo de medidas de resolução desse problema.¹¹

As políticas e programas para reduzir a mortalidade materna e perinatal devem ser alicerçadas em informações confiáveis, já que as variações geográficas são muito acentuadas: nos países pobres, a possibilidade de uma mulher morrer por causas gestacionais pode chegar a 1:6, enquanto no Norte da Europa é de 1:30000. Entre os motivos relatados, está o precário sistema de saúde e a falta de levantamentos com dados confiáveis em alguns países.¹⁴⁰ As

estratégias de prevenção devem iniciar com um levantamento local e regional dessa patologia, preferentemente multicêntrico e colaborativo, incluindo o perfil das pacientes mais suscetíveis, fatores predisponentes, complicações maternas e fetais mais frequentes e táticas assistenciais oferecidas. Seria desejável que, mais especialistas da área passassem a se envolver com essa questão específica.⁵² Inúmeras são as dificuldades para avaliar a morbidade e mortalidade materna, especialmente em países em desenvolvimento. Um grande número de instituições deveria participar desse processo, realizando levantamentos, adaptando tecnologias e elaborando protocolos assistenciais colaborativos.¹⁰ Devem-se estimular esforços para melhorar o acesso das pacientes aos postos de saúde e hospitais, seu envolvimento e adesão ao pré-natal, bem como a observância, pelos médicos especialistas, a rotinas assistenciais rigorosamente testadas. Essa atitude deverá trazer os melhores resultados, pois desfechos desfavoráveis podem ser atribuídos não só a fatores sociais e das pacientes, mas também a dificuldades da equipe assistencial.¹⁸ Sabe-se que observar rotinas assistenciais é um procedimento associado com redução de desfechos desfavoráveis.²⁰

A patogenia multifatorial da pré-eclâmpsia não foi totalmente elucidada, predição e prevenção não são totalmente possíveis, e o manejo clínico adequado é fundamental para prevenir morbidade e mortalidade.²⁷ Grande avanço ocorreu mais recentemente com a descoberta do desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos, os quais têm sido apontados como importantes mecanismos de disfunção endotelial.^{141,142} A participação do desequilíbrio angiogênico também foi avaliada na eclâmpsia, sendo que foram encontrados níveis do receptor solúvel do fator de crescimento vascular endotelial aumentados e redução nos fatores de crescimento placentário de forma semelhante ao que ocorre na pré-eclâmpsia.¹⁴³ Os autores sugerem que isto indica que a eclâmpsia apresenta patogênese semelhante a da pré-eclâmpsia.

A tarefa de reduzir os trágicos desfechos dessa patologia é complexa, pois deve ser visualizada desde a prevenção e tratamento da doença através de recursos médicos, até uma participação da vontade política e de organização socioeconômica. Sob ponto de vista médico, a prevenção dá origem a inúmeros estudos que envolvem desde a fisiopatologia, a clínica, e até mesmo a reorganização da assistência médica materna e perinatal, especialmente nos países em desenvolvimento. Esta tese procurou trazer uma contribuição para o entendimento de fatores envolvidos na pré-eclâmpsia/eclâmpsia, a nível clínico e laboratorial.

Em amostra, quando o índice P/C se mostrou igual ou maior que 5 e o ácido úrico igual ou maior que 6 mg/dL, a ocorrência de eclâmpsia foi significativamente maior. Acreditamos que atenção especial deva ser dada a essas pacientes, e a interrupção da gestação deva ser considerada. Não é possível afirmar se o ácido úrico aumentado foi capaz de predispor à crise eclâmptica ou se aparece como uma consequência .

Estudos retrospectivos apresentam limitações, mas certamente trazem questionamentos que devem ser objetos de novas pesquisas. A assistência obstétrica deve observar a paciente no seu contexto educacional e socioeconômico, além do contexto clínico. Sob um ponto de vista clínico mais abrangente, esperamos que nossos achados, baseados na rotina de um serviço terciário, possam trazer contribuições no processo das decisões obstétricas.

REFERENCIAS

1. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):159-67.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1 suppl.):s1-s22.
3. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(3):269-81.
4. Simon J, Gray A, Duley L; Magpie Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. *BJOG.* 2006;113(2):144-51.
5. von Dadelszen P, Magee L. What matters in preeclampsia are the associated adverse outcomes: the view from Canada. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(2):110-5.
6. Paruk F, Moodley J. Untoward effects of rapid-acting antihypertensive agents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15(4):491-506.
7. Aagaard-Tillery KM, Belfort MA. Eclampsia: morbidity, mortality, and management. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(1):12-23.
8. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):[20 p.]. DOI:10.1002/14651858.CD000025.pub3
9. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
10. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy: Saving Mothers report 2002-2004. *Cardiovasc J Afr.* 2007;18(6):358-61.
11. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066-74.

12. McCaw-Binns AM, Ashley DE, Knight LP, MacGillivray I, Golding J. Strategies to prevent eclampsia in a developing country: I. Reorganization of maternity services. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;87(3):286-94.
13. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287(24):3183-6.
14. Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1389-96.
15. Knight M, UK Obstetric Surveillance System UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG.* 2007;114(9):1072-8.
16. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):402-10.
17. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):307-12.
18. Sibai BM, Abdella TN, Spinnato JA, Anderson GD. Eclampsia. V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154 (3):581-6.
19. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincowe J, PRECOG II Group. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ.* 2009;339(7721):626-8.
20. Menzies J, Magee LA, Li J, MacNab YC, Yin R, Stuart H, et al. Preeclampsia Integrated Estimate of Risk Study Group. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;110 (1):121-7.
21. Magee LA, Helewa M, Moutquin J-M, von Dadelszen P, Cardew S, Côté A-M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(3, suppl.1):s1-s48.
22. Paula LG, da Costa BE, Poli-de-Figueiredo CE, Antonello IC. Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(4):413-20.
23. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):365-75.

24. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS; Tests in prediction of pre-eclampsia severity review group: accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2006;113(4):369-78.
25. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(3):312-47.
26. Haddad B, Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):143-51.
27. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
28. Loudon I. Some historical aspects of toxæmia of pregnancy: a review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98(9):853-8.
29. Purkerson ML, Vekerdy L. A history of eclampsia, toxemia and the kidney in pregnancy. *Am J Nephrol*. 1999;19(2):313-9.
30. Chesley LC. A short history of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1974;43(4):559-602.
31. Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(1):57-74.
32. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1925;9(2):178-88.
33. Dorsett L. The intramuscular injection of magnesium sulfate for the control of convulsions in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1926;11(3):227-31.
34. Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;100(2):131-40.
35. Pritchard JA, Pritchard SA. Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;123(5):543-52.
36. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(7):951-63.

37. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):1049-55.
38. Collaborative Eclampsia Trial. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet.* 1995; 345(8963):1455-63.
39. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(6):484-94.
40. Comparsi AB, Costa BEP, Poli de Figueiredo CE, Paula LG. Pré-eclampsia: diagnóstico e tratamento. *Acta Méd (Porto Alegre).* 2001;22:293-309.
41. Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulphate sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 1998;92(5):883-9.
42. Frias Jr AE, Belfort MA. Post Magpie: how should we be managing severe preeclampsia? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15(6):489-95.
43. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):181-92.
44. Sibai BM. Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1520-6.
45. Kuschel B, Zimmermann A, Schneider KT, Fischer T. Prolongation of pregnancy following eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113(2):245-7.
46. Abate M, Lakew Z. Eclampsia a 5 years retrospective review of 216 cases managed in two teaching hospitals in Addis Ababa. *Ethiop Med J.* 2006;44(1):27-31.
47. Begum MR, Begum A, Quadir E, Akhter S, Shamsuddin L. Eclampsia: still a problem in Bangladesh. *Medscape Gen Med.* 2004;6(4):51. [citado 2010 Nov 16]. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/488386_print
48. Habli M, Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE, editors. *Danforth's obstetrics and gynecology.* 10th.ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p.255-75.
49. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.

50. Norwitz ER, Lockwood CJ, Barss VA. Eclampsia. UpToDate. Online 17.3;2009 Sept [updated 2009 jun 30]. [20 p.]. [acesso 2010 mar 25].
51. Moodley J. Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Hypertens Pregnancy*. 2004;23(3):247-56.
52. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. 1994;309(6966):1395-400.
53. Hirshfeld-Cytron J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer M. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Surv*. 2006; 61(7):471-80.
54. Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. The levels of circulatory cell free fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(1):77-83.
55. Steibel JA. Transporte eritrocitário da L-arginina em gestantes normais e com pré-eclampsia [dissertação]. Porto Alegre (RS): PUCRS; 1999.
56. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357(9249):53-6.
57. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology*. 2000;217(2):371-6.
58. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci*. 2008;271(1-2):158-67.
59. Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):533-8.
60. López-Llera M. Main clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(1 Pt 1):4-9.
61. Schutte JM, Schuitemaker NW, van Roosmalen J, Steegers EA; Dutch Maternal Mortality Committee. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG*. 2008;115(6):732-6.
62. Andersen WA, Harbert GM Jr. Conservative management of pre-eclamptic and eclamptic patients: a re-evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129(3):260-7.

63. Begum MR, Akhter S, Begum A, Khatun M, Quadir E, Choudhury SB. Conservative management of eclampsia and severe pre-eclampsia: a Bangladesh experience. *Medscape Gen Med*. 2002;4(1):1-9. [citado 2006 Aug 24]. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/415127_print
64. Zamorski MA, Green LA. NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians. *Am Fam Physician*. 2001;64(2):263-70.
65. Sibai BM. Preeclampsia; the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; and eclampsia. In: Queenan JT, Chescheir NC, Hankins GDV, Mercer BM, editors. *High-risk pregnancy*. [s.l.]: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007. p.135-57.
66. Norwitz ER, Repke JT, Lockwood CJ, Barss VA. Management of preeclampsia. *UpToDate*. Online 16.3;2008 Oct [updated 2007 ago 29]. [21 p.]. [acesso 2009 Feb 17].
67. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):514-6.
68. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003106. DOI: 10.1002/14651858.CD003106.pub3
69. Gaugler-Senden IP, Huijssoon AG, Visser W, Steegers EA, de Groot CJ. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation: audit in a tertiary referral center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):216-21.
70. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):247.e1-6.
71. Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BW. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(1):8-14.
72. Martins-Costa SH, Ramos JGJ, Valério EG. Eclampsia. In: Freitas FF, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, et al. 6ª.ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p.815-25.

73. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2005;46(6):1263-9.
74. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):56-60.
75. Hayashi TT, Garvey BI. Transplacental passage nucleotides, nucleosides, and bases. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;102:1154-61.
76. Thiringer K. Cord plasma hypoxanthine as a measure of foetal asphyxia: comparison with clinical assessment and laboratory measures. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72:231-7.
77. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1184-90.
78. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Methylxanthines. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th.ed. New York: McGraw Hill; 1996. p.672-8.
79. Maguire MH, Westermeyer FA, King CR. Measurement of adenosine, inosine and hypoxanthine in human term placenta by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1986;380:55-66.
80. Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Otsubo Y, Takeuchi T, Araki T. Relation between serum uric acid and plasma adenosine levels in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51:169-72.
81. Saugstad OD. Hypoxanthine as a measurement of hypoxia. *Pediatr Res*. 1975;9:158-61.
82. Bainbridge AS, Deng JS, Roberts JM. Increased xanthine oxidase in the skin of preeclamptic women. *Reprod Sci*. 2009;169(5):468-78.
83. Hayashi M, Ueda Y, Hoshimoto K, Ota Y, Fukasawa I, Sumori K, et al. Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:392-400.
84. August P, Lindheimer MD. Pathophysiology of preeclampsia. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology and management*. 2nd.ed. New York: Raven; 1995. p.2407-25.

85. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet*. 1976;1:1370-3.
86. Branch DW, Porter TF. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 8th.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p.309-26.
87. Reynolds C, Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In: DeCherney AH, Nathan L, editors. *Current obstetric and gynecologic diagnosis & treatment*. 9th.ed. New York: Lange Medical Books; 2003. p.338-53.
88. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2888-97.
89. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.
90. Gantley R, Daftary A, Hubel C. Isolated arterial function is impaired by plasma from patients with preeclampsia and hyperuricemia. *J Soc Gynecol Invest*. 2003;10:280A.
91. Kang D-H, Finch J, Nakagawa T, Karumanchi SA, Kanellis J, Granger J, et al. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenic link. *J Hypertens*. 2004;22(2):229-35.
92. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*. 2004;66:1465-70.
93. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):160.
94. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85 (5):519-25.
95. Schuster E, Weppelmann B. Plasma urate measurements and fetal outcome in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1981;12:162-7.
96. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1984;63:71-5.

97. Voto LS, Illia R, Darbon-Grosso HA, Imaz FU, Margulies M. Uric acid levels: a useful index of the severity of preeclampsia and perinatal prognosis. *J Perinat Med*. 1988;16:123-6.
98. Shah DM, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Hum Hypertens*. 1996;10(8):511-5.
99. Odendaal HJ, Pienaar ME. Are uric acid levels in patients with early preeclampsia indications for delivery? *S Afr Med J*. 1997;87:213-8.
100. Ramos JG, Martins-Costa S, Edelweiss MI, Costa CA. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. *Braz J Med Biol Res*. 1995;28:447-55.
101. Ramos JG, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31:519-22.
102. Vasconcellos M, Franco PT, Paiva V, Rocco R. Como utilizar o ácido úrico na gravidez. *Rev Bras Ginec Obstet*. 1997;19:443-50.
103. Merviel P, Ba R, Beaufils M, Breart G, Salat-Baroux J, Uzan S. Lone hyperuricemia during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77:145-50.
104. Klejewski A, Szczesniak-Chmielecka A, Zeromska-Cancellaro M, Urbaniak T. Plasma purine turnover metabolites in women with normal pregnancy and pregnancy complicated with induced hypertension as compared to fetal well-being indices. *J Perinat Med*. 2000;28:399-406.
105. Dunlop W, Hill LM, Landon MJ, Oxley A, Jones P. Clinical relevance of coagulation and renal changes in pre-eclampsia. *Lancet*. 1978;2:346-9.
106. Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG*. 2003;110:831-6.
107. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: which sample to use? *BJOG*. 2003;110:12-7.
108. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:723-8.

109. Larson TS. Evaluation of proteinuria. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:1154-8.
110. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):625-7.
111. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:137-41.
112. Gribble RK, Fee SC, Berg RL. The value of routine urine dipstick screening for protein at each prenatal visit. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:214-7.
113. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103(4):769-77.
114. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23(2):135-42.
115. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:869-72.
116. Robert M, Sepandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90:893-5.
117. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol.* 2001; 55:436-47.
118. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:808-11.
119. Morales JV. Índice proteína/creatinina em amostra de urina em pacientes adultos com glomerulopatias e diferentes níveis de função renal [tese], Porto Alegre(RS): UFRGS; 2002.

120. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:848-52.
121. Haas DM, Sabi F, McNamara M, Rivera-Alsina M. Comparing ambulatory spot urine protein/creatinine ratios and 24-h urine protein measurements in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14(4):233-6.
122. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005;51(9):1577-86.
123. Rizk DE, Agarwal MM, Pathan JY, Obineche EN. Predicting proteinuria in hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine ratio. *J Perinatol.* 2007;27(5):272-7.
124. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):135-44.
125. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ.* 2008;336(7651):1003-6.
126. Douma CE, van der Post JA, van Acker BA, Boer K, Koopman MG. Circadian variation of urinary albumin excretion in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:107-10.
127. Valerio EG, Ramos JG, Martins-Costa SH, Muller AL. Variations in the urinary protein/creatinine ratio at four different periods of the day in hyperntensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:213-21.
128. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998;339:667-71.
129. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, Lewis DF. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:264-8.
130. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG.* 2005;112(3):280-5.

131. Martins-Costa SH. Associação entre proteinúria e desfechos maternos e perinatais em gestantes com hipertensão arterial [tese]. Porto Alegre (RS): UFRGS; 2008.
132. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review [structured abstract]. *BMC Med.* 2009 Mar 24;7:10.
133. Lenfant C; National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001; 3(2):75-88.
134. Rezende J, Montenegro C. Propedêutica da gravidez. In: *Obstetrícia fundamental*. 8ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.86.
135. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. The high-risk infant. In: *Nelson textbook of pediatrics*. 16th.ed. Philadelphia: W.B.Saunders.
136. Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens Pregnancy*, 2002;21(1):13-21.
137. Schutte JM, Hink E, Heres MH, Wennink HJ, Honig A. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG*, 2008;115(6):732-6.
138. NCT documents summary: Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). *Saving mothers' lives: 2003-2005*. London: CEMACH/National Childbirth Trust; 2007. [6 p.] Date issued: 2007 Dec.[acesso 2010 nov 22]. Disponível em: http://www.nct.org.uk/_files/.../1DS15CEMACHSavingMothers'LivesUK.pdf
139. Moodley J. Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Hypertens Pregnancy*, 2004;23(3):247-56.
140. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet*, 2006;368(9542):1189-200.
141. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi, SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004;350(7):672-83.

142. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*, 2006;355(10):992-1005.
143. Vaisbuch E, Whitty JE, Hassan SS, Romero R, Kusanovic JP, Cotton DB, Sorokin Y, Karumanchi SA. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2010.

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCRS

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Ofício 453/08-CEP

Porto Alegre, 12 de maio de 2008.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 08/04113, intitulado: **“Resultados da assistência às gestações complicadas por hipertensão arterial sistêmica no HSL/PUCRS”**.

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Relatórios do andamento da pesquisa devem ser entregues a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Roberto Godim
COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)
Dr(a) Leticia Germany Paula
N/Universidade

ANEXO B – JUSTIFICATIVA DE NÃO APRESENTAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO

JUSTIFICATIVA DE NÃO APRESENTAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O projeto de pesquisa intitulado “Resultados da Assistência às Gestações Complicadas por Hipertensão Arterial Sistêmica no HSL/PUCRS”, encaminhado pelos pesquisadores Dra Letícia Germany Paula, Dra Bartira E Pinheiro da Costa e Dr Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, refere-se à pesquisa em banco de dados do Serviço de Obstetrícia do HSL/PUCRS. Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual é proposto um levantamento de dados coletados dos prontuários já existentes, anotados em ficha própria. O presente levantamento não interfere na assistência das pacientes. Os dados a serem coletados das consultas, exames e desfecho serão provenientes dos registros que constam da rotina assistencial do Serviço de Obstetrícia do HSL/PUCRS.

Comprometemo-nos a cumprir as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde relacionado em IV.1.g. “a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa”.

Letícia Germany Paula

Bartira E Pinheiro da Costa

Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

ANEXO C – FICHA DE COLETA DE DADOS

HIPERTENSÃO ARTERIAL E GESTAÇÃO**Dados da Gestante e do Feto:** **Data do Parto:**

Nome:..... Registro:.....

Idade:..... anos Cor: B P M A Gesta:..... Para:..... Abortos:..... DUM:...../...../.....

Idade Gestacional Cronológica: semanas e dias **Peso materno:**

Idade Gestacional Ecográfica:semanas e dias

P A (a maior)**Edema****Proteinúria****Creatininúria/24hs**

..... mm Hg

1. Ausente

1. **24h** (a maior)

2. Só M.I

3. Maciço

.....

2. **P/C** (o maior)**Ác. Úrico** (o maior)**BCE** Na internação:

.....

.....

1. Ausente 2. Presente

Patologia e Complicações na Gestação e no Puerpério:

- | | | |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 1. Hipertensão Crônica | 6. Hipertensão Gestacional | 12. Gravidez Multipla |
| 2. Pré-Eclâmpsia Leve | 7. Síndrome HELLP | 13. Diabetes |
| 3. Pré-Eclâmpsia Grave | 8. DPP | 14. Outros |
| 4. Eclâmpsia: | 9. AVC | |
| () Gestação () Puerpério | 10. Sangramento Uterino | |
| 5. Pré – Eclâmpsia Sobreposta | 11. Oligodrâmnios | |

Medicação:

1. Nenhuma
2. Aldomet (Metildopa)
3. Hidralazina
4. Nifediprina
5. Enalapril / Captopril
6. Combinação (+ de 1 Anti Hipertensivo)
7. Sulfato de Magnésio

8. Ocitocina

9. Outra

Indicação da Cesariana:

1. Sem condições de indução

2. Patologia Materna

3. Falha de Indução

4. Desproporção (DCP)

5. Sofrimento Fetal

6. Iterativa

7. Pélvico

8. Descolamento Prematuro de Placenta

9. Outra

Via de Parto:

1. Parto vaginal

2. Cesariana

Peso do RN: g Apgar: 1º min. 5º min. IGPed sem e dias



(ligar para UTI neonatal se internado)

Evolução do RN:

1. Normal

2. UTI Neonatal

3. Prematuridade

4. Membrana hialina

5. Crescimento intra-uterino restrito

6. Outra Patologia

7. Morte

Crescimento:

1. AIG

2. PIG

3. GIG

4. Sem Registro

Preenchimento em/...../..... Por.....