

CAPÍTULO 4

MÉTODOS CONTEMPORÂNEOS DE PREVENÇÃO E MANEJO DA HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

Airton Akira Yamase;
Eduardo Menezes de Araújo Júnior;
Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Giselle Lauritzen Duarte;
Monique de Souza Jardim;
Noêmia da Costa;
Teófilo do Nascimento Moreira Sobrinho;
Thalita Juarez Gomes;
Vítor Pedro Lira de Andrade.

RESUMO

Os distúrbios hipertensivos na gravidez são uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal, complicando cerca de 10% das gestações em todo o mundo. É provável que essa taxa seja maior devido ao aumento da idade e da obesidade das gestantes. Grávidas com distúrbios hipertensivos correm risco de desenvolver descolamento prematuro da placenta, acidente vascular cerebral, edema pulmonar, eventos tromboembólicos, coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos. O risco fetal inclui retardo de crescimento intrauterino, prematuridade e morte intrauterina, todos elevados na pré-eclâmpsia. Os neonatos correm maior risco de parto prematuro com baixo peso ao nascer, cuidados neonatais prolongados e morte pós-natal. A hipertensão na gravidez é diagnosticada na pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou na pressão diastólica ≥ 90 mmHg, medida no consultório ou no hospital. A hipertensão na gravidez não é uma entidade única, mas compreende a hipertensão pré-existente, que é anterior à gravidez ou desenvolvida antes das 20 semanas de gestação e geralmente persiste por mais de 42 dias após o parto e pode estar associada à proteinúria; a hipertensão gestacional, que se desenvolve após 20 semanas de gestação e normalmente desaparece 42 dias após o parto; e a pré-eclâmpsia, que corresponde à hipertensão gestacional com proteinúria significativa.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Eclâmpsia. Pressão arterial. Complicações na gravidez. Monitoramento fetal.

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é um distúrbio sistêmico com manifestação materna e fetal que ocorre com mais frequência durante a primeira gravidez, na gravidez múltipla, na mola hidatiforme (gravidez molar), na síndrome antifosfolípide, na doença renal ou no diabetes, ou na hipertensão pré-existente. Normalmente, é associada à restrição do crescimento fetal devido à insuficiência placentária, sendo uma causa comum de prematuridade. A única cura é o parto. Como a proteinúria pode ser uma manifestação tardia da pré-eclâmpsia, é necessário suspeitar dela quando a hipertensão é acompanhada de dor de cabeça, distúrbios visuais, dor abdominal ou exames laboratoriais anormais, principalmente baixa contagem de plaquetas e enzimas hepáticas anormais. Recomenda-se, nesse caso, a tratar as pacientes como portadoras de pré-eclâmpsia na¹:

- Hipertensão pré-existente mais hipertensão gestacional sobreposta com proteinúria.
- Hipertensão pré-natal não classificável: esse termo é usado quando a pressão arterial (PA) é registrada pela primeira vez após 20 semanas de gestação e a hipertensão é diagnosticada. A reavaliação é necessária 42 dias após o parto.

A definição de pré-eclâmpsia está de acordo com as diretrizes European Society of Cardiology (ESC) para o tratamento de doenças cardiovasculares durante a gravidez². Porém, a International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) introduziu uma definição nova e mais ampla de pré-eclâmpsia, definida como hipertensão gestacional acompanhada por 1 ou mais das seguintes condições às 20 semanas ou após gestação³:

- (1) proteinúria;
- (2) evidência de outra disfunção orgânica materna – incluindo lesão renal aguda (creatinina sérica ≥ 1 mg/dl; 90 μ l/l); envolvimento hepático (transaminases elevadas >40 UI/L; 67 μ kat/L, com ou sem dor no quadrante superior ou epigástrica; complicações neurológicas (convulsões, alteração do estado mental, cegueira, escotoma ou dor de cabeça); complicações hematológicas (contagem de plaquetas $<150.000/\mu$ L, coagulação intravascular disseminada, hemólise); ou disfunção útero-placentária, como restrições de crescimento fetal, análise anormal da forma de onda Doppler da artéria umbilical para natimortos.

A combinação de hemólise, trombocitopenia e transaminases elevadas define a síndrome HELLP como uma manifestação da pré-eclâmpsia e, por isso, características adicionais da pré-eclâmpsia devem ser avaliadas³.

A hipertensão pré-existente está associada a um risco aumentado de 25% de desenvolvimento de pré-eclâmpsia sobreposta, que geralmente está associada a um aumento acentuado na PA e ao surgimento de proteinúria ou

qualquer outra disfunção orgânica materna, conforme definido pelo ISSHP⁴. As recomendações do ISSHP também incluem hipertensão gestacional transitória, que geralmente é detectada na clínica, mas se resolve com medições repetidas da PA feitas ao longo de várias horas. Não é uma doença benigna, pois está associada a um risco de 40% de desenvolver hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia mais tarde na mesma gestação. Por isso, essas pacientes devem ter um acompanhamento cuidadoso com medidas domiciliares de PA⁴.

2. FISILOGIA CARDIOVASCULAR NA GESTAÇÃO

As alterações hormonais da gravidez provocam adaptações significativas na fisiologia cardiovascular da mãe⁵. No início do primeiro trimestre, ocorrem picos de estrogênio, progesterona e relaxina – hormônio que, assim como a progesterona, medeia a liberação de óxido nítrico –, levando à vasodilatação sistêmica⁶⁻⁸, ao mesmo tempo que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) aumenta para gerar retenção de sal e água e gera uma expansão no volume plasmático⁹. Combinado a um aumento da massa da parede ventricular, esse processo leva a um aumento do volume sistólico¹⁰. A expansão do volume sanguíneo plasmático também resulta em anemia fisiológica, pois a taxa de aumento é mais rápida do que a do aumento da massa de glóbulos vermelhos¹¹.

Para compensar a vasodilatação sistêmica e a anemia fisiológica, a frequência cardíaca também aumenta. A combinação de volume sistólico elevado e taquicardia eleva o débito cardíaco durante a gravidez, o que compensa o declínio da resistência vascular, com o objetivo de manter a pressão arterial em níveis suficientemente elevados para a perfusão materna e placentária¹⁰. Em meta-análise de 39 estudos (1.479 mulheres) que revisavam dados de débito cardíaco para gestações únicas saudáveis, Meah et al¹² constataram que os aumentos médios no débito cardíaco, frequência cardíaca e volumes sistólicos foram de 31%, 24% e 13% dos valores de não gestantes que atingiram os seus picos, enquanto o nadir da resistência vascular sistêmica foi 30% inferior à das pacientes não grávidas.

Os picos do débito cardíaco e da frequência cardíaca, assim como o nadir da resistência vascular sistêmica, ocorreram no início do terceiro trimestre, enquanto o pico do volume sistólico ocorreu no início do segundo trimestre¹². Devido à compensação incompleta do débito cardíaco pela quantidade de perfusão de vasodilatação sistêmica¹⁰, a PA média foi inferior à PA pré-gestacional, com seu nadir em média 8 mmHg (9%) abaixo do valor basal durante o segundo trimestre¹².

3. FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ

Qualquer distúrbio hipertensivo da gravidez pode resultar em pré-eclâmpsia. Ocorre em até 35% das mulheres com hipertensão gestacional e em até 25% das com hipertensão crônica^{13,14}. A fisiopatologia subjacente que sustenta essa transição ou superposição da pré-eclâmpsia ainda não é bem

compreendida, mas considera-se sua relação com um mecanismo de redução da perfusão placentária, induzindo disfunção endotelial vascular sistêmica¹⁵. Isso acontece devido a uma invasão citotrofoblástica menos eficaz das artérias espirais uterinas. A hipóxia placentária resultante induz uma cascata de eventos inflamatórios, perturbando o equilíbrio dos fatores angiogênicos e induzindo a agregação plaquetária, resultando em disfunção endotelial manifestada clinicamente como síndrome de pré-eclâmpsia^{16,17}.

Os desequilíbrios angiogênicos associados ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia incluem concentrações reduzidas de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PlGF), e aumento da concentração de seu antagonista, a tirosina quinase 1 solúvel em fms da placenta (sFlt-1)^{18,19}. Impedir a ligação de VEGF e PlGF aos seus receptores é um fator na redução da síntese de óxido nítrico, essencial na remodelação vascular e na vasodilatação, capaz de melhorar a isquemia placentária²⁰.

Considera-se que a pré-eclâmpsia de início precoce, que se manifesta antes de 34 semanas de gestação, seja causada principalmente pelo estresse sincitiotrofoblasto, que leva à má placentação, enquanto a pré-eclâmpsia de início tardio, que acontece em ou após 34 semanas, é entendida como secundária ao crescimento da placenta que ultrapassa sua própria circulação²¹. Importante destacar que a pré-eclâmpsia de início precoce é mais associada à restrição do crescimento fetal do que a pré-eclâmpsia de início tardio, devido a uma maior duração da disfunção placentária¹⁰.

Durante o período pós-parto, até 27,5% das mulheres podem desenvolver hipertensão de novo. Isso se deve a vários fatores, incluindo mobilização de fluido do espaço intersticial para o espaço intravascular, administração de fluidos e agentes vasoativos. A mudança de fluidos aumenta o volume sistólico e o débito cardíaco em até 80%, seguido por um mecanismo compensatório de diurese e vasodilatação, que ameniza o aumento da PA. A fisiopatologia da hipertensão na gravidez se torna particularmente relevante quando se analisa o estado atual das terapias adjuvantes aos anti-hipertensivos que podem ajudar a prevenir a pré-eclâmpsia¹⁶.

4. MONITORAMENTO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Um diagnóstico de hipertensão durante a gravidez requer um monitoramento mais rigoroso, principalmente se for identificado após 20 semanas de gestação. O registro domiciliar da PA tem sido avaliado com objetivo de melhorar o monitoramento durante esse período e detectar hipertensão do avental branco, hipertensão mascarada e hipertensão sustentada. A princípio, a monitorização domiciliar da pressão arterial visa confirmar o diagnóstico de hipertensão. Embora a prevalência da hipertensão do avental branco – PA elevada no consultório e não presente em casa – não

seja conhecida, recomenda-se a monitorização ambulatorial da pressão arterial para os pacientes em que há suspeita²².

Alguns estudos sugerem que as taxas não são insignificantes. Um estudo observacional prospectivo descobriu que 32% dos 155 participantes diagnosticados com hipertensão crônica após a concepção apresentavam hipertensão do avental branco, confirmada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas²³. Outro estudo constatou que cerca de 60% das 60 pacientes diagnosticadas com hipertensão no consultório durante o segundo trimestre manifestaram hipertensão do avental branco²⁴. Ao utilizarem a monitorização ambulatorial da PA em 121 pacientes com diagnóstico de hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, Brown et al²⁵ constataram que a prevalência do efeito do avental branco é significativamente menor, com menos de 5% dessas pacientes apresentando hipertensão sistólica ou diastólica do avental branco.

Além disso, a monitorização domiciliar da PA pode identificar hipertensão mascarada, quando a PA é normal na clínica, mas elevada em casa. Uma revisão sistemática e meta-análise de dados individuais de pacientes encontrou hipertensão mascarada em 3,2%, 1,6%, 2,9% e 5,7% das pacientes automonitoradas com 5–14, 15–22, 23–32 e 33–42 semanas de gestação, respectivamente²⁶. A segunda função da monitorização da PA é melhorar a conveniência para as pacientes que precisam de monitorização adicional. Um estudo de caso-controle com 166 mulheres grávidas hipertensas descobriu que aquelas que usaram monitoramento domiciliar da PA tiveram menos consultas ambulatoriais do que aquelas que não o fizeram, sem qualquer alteração nos resultados²⁷.

Para aqueles em risco de resultados perinatais adversos, a monitorização domiciliar da PA pode desempenhar um papel no diagnóstico precoce de distúrbios hipertensivos da gravidez. Em um estudo de coorte prospectivo, foi solicitado a 200 gestantes com risco para pré-eclâmpsia que fizessem 2 leituras da PA, 2 vezes por dia, 3 vezes por semana. Entre as que se automonitoraram – 74% aderiram até 20 semanas de gestação e 66% até 36 semanas de gestação –, 23 foram diagnosticadas com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, e 9 dessas pacientes tiveram leituras de PA elevadas em casa antes da aferição de PA elevada na clínica²⁸. A monitorização ambulatorial da pressão arterial, portanto, pode prever melhor a restrição do crescimento fetal do que as leituras no consultório²⁹.

É importante considerar que embora o monitoramento domiciliar da PA seja importante, as leituras devem ser validadas com as do esfigmomanômetro do consultório. Uma revisão sistemática sobre a precisão dos aparelhos de PA durante a gravidez verificou que somente alguns dos aparelhos de monitoramento ambulatorial passam nos protocolos de validação³⁰. Outro estudo comparando PAs consecutivas por manguitos de PA automatizados validados e não validados com leituras de esfigmomanômetros em 127 gestantes mostrou que 69% das leituras sistólicas e 77% das leituras diastólicas estavam dentro de 5 mmHg do

padrão manual, recomendando que os pacientes validassem as leituras dos monitores domésticos antes de usá-los³¹.

5. FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpسيا é uma síndrome heterogênea e multifatorial e sua etiologia está longe de ser compreendida. Porém, conforme mencionado, uma compreensão importante da fisiopatologia da doença foi obtida pela descoberta do equilíbrio angiogênico e antiangiogênico perturbado em mulheres destinadas a desenvolver pré-eclâmpسيا e eventos adversos associados. Mulheres com pré-eclâmpسيا, portanto, apresentam altos níveis séricos circulantes de tirosina quinase 1 semelhante a fms (sFlt-1) e baixos níveis de fator de crescimento placentário (PLGF)¹⁸.

Experimentalmente, a superexpressão iatrogênica de sFlt-1 em ratas grávidas leva à hipertensão, proteinúria e endoteliose glomerular – uma característica histológica da pré-eclâmpسيا. Em um modelo de babuíno para pré-eclâmpسيا (ligação uterina), a restauração do equilíbrio angiogênico por meio da aplicação de PLGF humano recombinante (rhPLGF) melhorou os sintomas de pré-eclâmpسيا, incluindo hipertensão e proteinúria³². A aplicação de RNAs interferentes curtos (siRNAs) leva à redução da pressão arterial e da proteinúria por meio do silenciamento da expressão de sFlt-1 em modelos experimentais (primatas e camundongos). Em humanos, a remoção extracorpórea de sFlt-1 excessivamente elevado em mulheres com pré-eclâmpسيا de início precoce resultou em prolongamento da doença^{33,34}.

6. RISCOS DA PRÉ-ECLÂMPسيا NO LONGO PRAZO

A pré-eclâmpسيا é um fator de risco bem estabelecido para complicações maternas e neonatais no longo prazo. Mesmo após a resolução dos sintomas, existe um risco elevado de futuras doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares maternas³⁵. Embora menos investigados, estudos já demonstraram que crianças expostas à pré-eclâmpسيا no período pré-natal apresentam risco aumentado de morbidade cardiovascular, neuropsiquiátrica respiratória, gastrointestinal e endocrinológica no longo prazo^{36,37}.

6.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR

Possivelmente, a doença cardiovascular materna é a consequência a longo prazo mais estudada da doença hipertensiva da gravidez. Revisões sistemáticas de estudos controlados avaliaram o risco de eventos cardiovasculares tardios em mulheres com e sem histórico de doença hipertensiva na gravidez. Bellamy et al³⁸, por exemplo, publicaram os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise sobre o risco de futura morbidade cardiovascular em mulheres que sofreram pré-eclâmpسيا. Eles analisaram 25 estudos incluindo mais de 3 milhões de mulheres –cerca de 5% tinham histórico de pré-eclâmpسيا – e relataram um risco relativo (RR) de 3,70 de hipertensão, de 2,16 de doença cardíaca isquêmica, de 1,81 para

acidente vascular cerebral e de 1,79 para tromboembolismo venoso. Além disso, o RR de 1,49 foi registrado para mortalidade global após pré-eclâmpsia.

Dados de uma revisão de 43 estudos concluiu que a pré-eclâmpsia está associada a um aumento quase 2 vezes maior nas probabilidades de doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares, e a um risco 3 vezes superior de hipertensão³⁹. Wu et al⁴⁰ analisaram 22 estudos com mais de 6,4 milhões de mulheres, incluindo mais de 258 mil mulheres com pré-eclâmpsia. Após o ajuste de fatores como idade, índice de massa corporal e diabetes mellitus, eles observaram que a pré-eclâmpsia estava independentemente associada a um risco aumentado de insuficiência cardíaca futura, doença coronariana, morte relacionada a doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral, destacando a importância do monitoramento ao longo da vida dos fatores de risco cardiovascular em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia.

6.2 INÍCIO PRECOCE E TARDIO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Mulheres com pré-eclâmpsia de início precoce correm um risco significativamente maior de doença vascular em comparação com pré-eclâmpsia de início tardio. Um estudo de coorte norueguês de base populacional de 626.272 partos descobriu que as mulheres que tiveram pré-eclâmpsia tiveram um risco de morte a longo prazo 1,2 vezes maior do que as mulheres que não tiveram pré-eclâmpsia. Quando estratificado por nascimento a termo ou prematuro, dado que a pré-eclâmpsia pode ser mais grave se o início for prematuro, o risco aumentou para 2,71 em mulheres com pré-eclâmpsia e parto prematuro em comparação com mulheres sem pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro⁴¹.

Além disso, o risco de morte por causas cardiovasculares entre mulheres com pré-eclâmpsia e parto prematuro foi 8,12 vezes maior do que mulheres sem pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro, enquanto mulheres com pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro tiveram um risco apenas 1,6 vezes maior de morte cardiovascular⁴¹. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos, em que a taxa de risco para morte cardiovascular associada à pré-eclâmpsia prematura (parto <37 semanas) foi 3,7 vezes maior, mas apenas 1,6 vezes maior entre mulheres com pré-eclâmpsia que tiveram parto prematuro, em comparação a gestações normotensas⁴².

6.3 GRAVIDADE DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Foi observada uma relação dose-resposta entre a gravidade da pré-eclâmpsia e o risco de doença cardiovascular a longo prazo. Kessous et al⁴³ observaram uma relação significativa entre pré-eclâmpsia e morbidade cardiovascular e mostraram uma associação linear entre a gravidade da pré-eclâmpsia (sem pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia leve, pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia) e um risco de 2,75%, 4,5%, 5,2%, 5,7%, respectivamente, de morbidade cardiovascular futura. Resultados semelhantes foram publicados

em estudos anteriores^{44,45} e também foram registrados na meta-análise de McDonald et al⁴⁶ onde a pré-eclâmpsia leve, moderada e grave foi associada a riscos relativos de 2,00, 2,99 e 5,36, respectivamente, de desenvolvimento de doenças cardiovasculares futuras.

6.4 RECORRÊNCIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

O estudo de Kessous et al⁴³ também verificou uma associação linear significativa entre o número de gestações anteriores com pré-eclâmpsia e o risco de doença cardiovascular futura. Esta associação foi relatada em um estudo de coorte, em que mulheres multíparas tiveram um risco aumentado de 2,8 após duas gestações complicadas por pré-eclâmpsia, em comparação com um risco menor de 1,3 caso apenas a primeira gravidez fosse pré-eclâmpsia, ambos comparados com mulheres multíparas sem doença hipertensiva. Os RRs correspondentes de acidente vascular cerebral nas mulheres, por sua vez, foram de 1,5 e 1,2⁴⁶.

6.5 DOENÇA RENAL TERMINAL

As mulheres com pré-eclâmpsia também podem ter um risco aumentado de desenvolver doença renal terminal (DRT) mais tarde na vida, mas o risco absoluto é pequeno. Um estudo retrospectivo descobriu que mulheres com pré-eclâmpsia na primeira gravidez tiveram um risco quatro vezes maior de DRT em comparação com mulheres sem pré-eclâmpsia, mas o risco absoluto da DRT foi inferior a 1% em 20 anos⁴⁷.

No estudo de Kessous et al⁴³, mulheres com pré-eclâmpsia tiveram um risco aumentado de doença renal mais tarde na vida, o que também foi associado à gravidade da pré-eclâmpsia (sem pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia ligeira, pré-eclâmpsia grave, e eclâmpsia), embora a prevalência total tenha sido pequena. Possivelmente, a DRT é uma seqüela de uma doença renal subclínica durante a gravidez ou relacionada a fatores de risco pré-existentes que levam essas mulheres a desenvolver tanto pré-eclâmpsia como DRT⁴³.

6.6 DOENÇA OFTALMOLÓGICA

As lesões microangiopáticas – normalmente atribuídas à pré-eclâmpsia – também podem expor as mulheres a complicações oftalmológicas de longo prazo, como retinopatia diabética e descolamento de retina. Ao investigar mais de 100.000 partos, 8,1% deles complicados com pré-eclâmpsia, Beharier et al⁴⁸ observaram que o histórico de pré-eclâmpsia na gravidez estava independentemente associado a taxas mais altas de morbidade oftálmica. A morbidade oftálmica, por sua vez, estava associada à gravidade da pré-eclâmpsia.

7. DIAGNÓSTICO, TRIAGEM E PREVENÇÃO

As diretrizes da ISSHP determinam que a pré-eclâmpsia pode ser diagnosticada após 20 semanas de gestação por hipertensão de início recente (PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg; média de

duas medidas) em uma paciente previamente com normotensão e com mais um outro sintoma ou sinal relacionado à pré-eclâmpsia. Esses sinais e sintomas podem incluir^{3,49}:

- **Proteinúria** – proteína/creatinina ≥ 30 mg/mmol em uma amostra de urina pontual ou ≥ 300 mg/mmol em $>0,3$ g/dia;
- **Lesão renal aguda** – creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/l}$;
- **Envolvimento hepático** – transaminases elevadas, por exemplo, ALT ou AST >40 U/l;
- **Sintomas neurológicos** – eclâmpsia, alteração do estado mental, cegueira, acidente vascular cerebral, fortes dores de cabeça, escotomas visuais persistentes;
- **Anomalias hematológicas** – trombocitopenia, doenças disseminadas coagulação intravascular, hemólise;
- **Complicações cardiorrespiratórias** – edema pulmonar, isquemia ou infarto do miocárdio, saturação de oxigênio $<90\%$, $\geq 50\%$ de oxigênio inspirado durante mais de 1 h, intubação que não seja para cesariana;
- **Disfunção uteroplacentária** – FGR, desequilíbrio angiogênico, descolamento de placenta.

Esse conjunto de critérios diagnósticos representa uma mudança significativa em comparação com as recomendações anteriores, que exigiam a presença de proteinúria e hipertensão de novo em uma paciente com antecedentes normotensão. O uso das diretrizes do ISSHP aumenta os diagnósticos de pré-eclâmpsia quando comparado com as diretrizes anteriores, melhorando a identificação de mulheres e neonatos em risco de resultados adversos, embora a maioria das mulheres recentemente identificadas apresente apenas doença leve e baixo risco de resultados adversos^{50,51}. Tanto o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)²² e o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁵³ atualizaram as suas diretrizes para o diagnóstico da pré- para serem amplamente semelhantes às diretrizes do ISSHP⁵².

Para suspeita de pré-eclâmpsia, o ISSHP recomenda a avaliação do desequilíbrio angiogênico como marcador de disfunção útero-placentária, enquanto o equilíbrio angiogênico normal reforça o diagnóstico de hipertensão gestacional⁴⁹. As diretrizes e meta-análises do NICE apoiam a medição de PGF isoladamente ou em combinação com sFLT1 para descartar suspeita de pré-eclâmpsia nos 14 dias seguintes à medição⁵³.

Em ensaio clínico, Duhig et al⁵⁴ demonstraram que a medição da PGF em mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia reduz o tempo até à confirmação clínica e pode diminuir a incidência de resultados maternos adversos. Da mesma forma, uma proporção de sFLT1 para PGF abaixo de um determinado ponto de corte pode excluir com segurança a pré-eclâmpsia entre mulheres com suspeita de doença⁵⁵.

7.1 PROGRESSÃO DA DOENÇA

Mulheres com pré-eclâmpsia correm risco de progressão rápida e doença grave, independentemente do momento de início⁵⁶, com até 18% da síndrome HELLP e 55% de eclâmpsia ocorrendo em pré-termo (≥ 37 semanas de gestação)⁵⁷. Um histórico de hipertensão crônica e PA sistólica elevada ou creatinina sérica na admissão podem estar associados a um risco aumentado de progressão para doença grave em pré-eclâmpsia tardia (34-36 (+6 dias) semanas de gestação) ou pré-eclâmpsia a termo^{56,58}. Porém, o modelo com melhor desempenho para prever o risco de resultados graves na pré-eclâmpsia de início precoce – idade gestacional, dor no peito ou dispneia, saturação de oxigênio, contagem de plaquetas e concentrações de creatinina e aspartato transaminase – não inclui hipertensão crônica ou PA na admissão, refletindo diferenças na etiologia subjacente da doença⁵⁹⁻⁶¹.

A proporção de sFLT1 para PGF foi investigada na previsão de resultados adversos na gravidez. Em um estudo na Ásia, uma proporção de sFLT1 para PGF ≤ 38 teve um valor preditivo negativo de 98,9% e uma proporção >38 teve um valor preditivo positivo de 53,5% para um conjunto de resultados maternos adversos, incluindo morte, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, hemorragia cerebral, trombose cerebral e coagulação intravascular disseminada⁶². Dados de um estudo recente indicaram que a proporção de sFLT1 para PGF tem melhor desempenho na previsão de resultados perinatais adversos do que na previsão de resultados maternos adversos⁶³. Por outro lado, modelos preditivos multivariáveis, como o modelo fullPIERS, parecem prever resultados maternos adversos tanto na pré-eclâmpsia de início precoce como na de início tardio^{59,64}.

7.2 TRIAGEM

O NICE⁵³ e o ACOG²² publicaram diretrizes para avaliação de risco com base em elementos das características maternas e do histórico médico, como histórico de hipertensão crônica. O modelo de riscos da Fetal Medicine Foundation (FMF)^{65,66} incorpora idade materna, origem étnica, peso e altura, histórico médico e obstétrico, PA média, índice de pulsatilidade da artéria uterina na ultrassonografia e níveis circulantes de PGF maternos em 11-13 semanas de gestação para estimar o risco individual de desenvolver pré-eclâmpsia.

Essas abordagens de rastreamento foram avaliadas no estudo do Screening Programme for Pre-eclampsia (SPREE) do National Health Service (NHS) do Reino Unido, que envolveu 16.747 participantes. Com uma taxa positiva de triagem de 10% – em que 10% da população do estudo foi considerada de alto risco com base nos critérios do NICE –, a taxa de detecção de pré-eclâmpsia prematura foi de 41% com o sistema de pontuação de risco recomendado pelo NICE comparado com 82% quando a triagem foi apoiada no modelo de riscos concorrentes da FMF^{67,68}.

O rastreamento da FMF é eficaz para pré-eclâmpsia prematura, identificando cerca de 90% das mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia

<34 semanas de gestação e quase 80% das mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia <37 semanas de gestação⁶⁹. Porém, somente 44% das mulheres desenvolverão pré-eclâmpsia com ≥ 37 semanas de gestação⁵⁸. A ISSHP e a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) agora recomendam o rastreio combinado com o algoritmo FMF sempre que possível^{49,70}. No entanto, a ultrassonografia das artérias uterinas e os ensaios de PGF não são realizados rotineiramente no mundo. Verificou-se o uso de um protocolo de rastreio passo a passo com um rastreio inicial dos fatores de risco maternos – características maternas, histórico médico e PA –, seguido de ultrassonografia das artérias uterinas ou ensaios de PGF apenas em mulheres com risco positivo tem uma taxa de detecção semelhante 250^{67,68}.

A ferramenta de rastreio FMF no primeiro trimestre para pré-eclâmpsia prematura foi extensivamente validada em diversas comunidades em todo o mundo. Estudos de implementação mostraram reduções significativas nas taxas de pré-eclâmpsia prematura e melhoria nos resultados maternos e perinatais no Reino Unido⁶⁸ e na Austrália⁷¹, sendo agora a abordagem recomendada por diversas instituições^{70,72}.

7.2.1 Testes de triagem em desenvolvimento

Utilizando uma ferramenta de previsão semelhante à publicada pela FMF, o rastreio nas 19-24 semanas de gestação de mulheres identificadas como de baixo risco no primeiro trimestre ou que faltaram ao rastreio no primeiro trimestre permite identificar quase todas as mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia até 32 semanas e até 90% das mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia entre 32 e 35 (+6 dias) semanas de gestação^{73,74}. Isso pode ser usado para estratificar mulheres que precisam de monitoramento intensivo entre 24 e 31 (+6 dias) semanas de gestação e mulheres que exigem reavaliação entre 35 e 37 semanas de gestação⁷³.

Gestantes devem ser sempre examinadas entre 11 e 13 semanas de gestação com o modelo de riscos para determinar o risco de pré-eclâmpsia em <37 semanas de gestação. Àquelas identificadas como de alto risco de pré-eclâmpsia com menos de 37 semanas de gestação devem receber prescrição de aspirina antes das 16 semanas de gestação e parar de tomar aspirina com 36 semanas de gestação. O rastreio no segundo e terceiro trimestres se mostra promissor para identificar o risco de pré-eclâmpsia, mas deve ser considerado no contexto da disponibilidade de recursos. Qualquer mulher identificada como de baixo risco na triagem entre 11 e 13 semanas deve ser reavaliada entre 19 e 24 semanas para determinar o risco de pré-eclâmpsia em <32 semanas de gestação^{68,69}.

As mulheres identificadas como de alto risco devem ter maior monitorização a partir das 24-31 (+6 dias) semanas e, se ainda estiverem grávidas nas 32 semanas, devem ser novamente examinadas para determinar o risco de pré-eclâmpsia com <36 semanas. Mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia com menos de 36 semanas de gestação devem

continuar a ter monitoramento aumentado a partir de 32–35 (+6 dias) semanas e a indução do parto deve ser considerada em 37/38 semanas^{68,69}.

Mulheres ainda grávidas com 35-37 semanas de gestação devem ser reavaliadas para verificação do risco de pré-eclâmpsia >37 semanas de gestação. Mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia com >37 semanas demandam maior monitoramento e a indução do parto deve ser considerada. A previsão de pré-eclâmpsia a termo às 35-37 semanas de gestação pode identificar até 85% de todas as mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia em >36 semanas de gestação^{68,69}. Descobriu-se que quando a etnia é incluída no algoritmo preditivo esta triagem tem um poder preditivo mais forte para as mulheres afro-caribenhas (88%) do que para as mulheres brancas (66%). A triagem entre 35-37 semanas inclui o sFLT1 circulante materno, mas não o índice de pulsatilidade da artéria uterina, pois não é útil para identificar mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia em >36 semanas de gestação⁷⁵.

Como a previsão da pré-eclâmpsia prematura é eficaz, novos métodos para prever o risco de pré-eclâmpsia a termo agora são necessários. Em um estudo, Jhee et al⁷⁶ identificaram 77,1% de pré-eclâmpsia de início tardio, com taxa de falsos positivos de 0,9%. As variáveis mais influentes foram PA sistólica, ureia sérica, nitrogênio, potássio, cálcio e creatinina, contagem de plaquetas e leucócitos e proteína urinária. Esses resultados, no entanto, não foram validados em outras coortes.

7.3 PREVENÇÃO

Os graves riscos para a saúde, a curto prazo e ao longo da vida, decorrentes da exposição a uma gravidez pré-eclâmpsica, tanto para a mãe como para o filho, enfatizam a necessidade de novos tratamentos para prevenir a pré-eclâmpsia. São necessários estudos multicêntricos e com potência adequada para identificar populações de pacientes que podem se beneficiar dos diferentes tratamentos preventivos em desenvolvimento^{36,37}.

7.3.1 Tratamentos preventivos com boas evidências

O uso de aspirina para prevenir a pré-eclâmpsia tem sido proposto há muito tempo. Apesar de um ensaio randomizado publicado em 1985 mostrar que a aspirina profilática leva a uma grande redução na pré-eclâmpsia, na restrição de crescimento fetal e natimortos em mulheres de alto risco⁷⁷, outros ensaios foram distintos em relação à dose de aspirina, ao momento de início e, principalmente, ao método utilizado⁷⁸⁻⁸⁰. Uma meta-análise de dados de participantes individuais concluiu que a aspirina proporciona uma redução estatisticamente significativa, mas clinicamente modesta, de 10% no risco de pré-eclâmpsia⁸¹.

Outras meta-análises sugeriram que a aspirina é eficaz na prevenção da pré-eclâmpsia prematura quando administrada em mulheres de alto risco antes das 16 semanas de gestação⁸¹. O ensaio Aspirin for Evidence-Based PREeclâmpsia (ASPREE), um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego,

controlado por placebo, com 1.776 mulheres de alto risco identificadas por meio de triagem combinada com o algoritmo FMF, forneceu evidências adicionais de que a aspirina diária de o primeiro trimestre reduz o risco de pré-eclâmpsia prematura em 62%, sem efeito significativo na taxa de doença a termo⁸².

Uma meta-análise de 30 estudos identificou que a suplementação de cálcio em baixas doses reduz pela metade o risco de pré-eclâmpsia – tanto de início precoce como tardio – em mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia e com baixa ingestão de cálcio na dieta, sendo recomendado pelas diretrizes do ISSHP⁸³. Além disso, as diretrizes do ISSHP recomendam exercícios para reduzir a probabilidade de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia⁴⁹.

7.3.2 Tratamentos preventivos em desenvolvimento

Um estudo multicêntrico com 6.000 mulheres nulíparas de baixo risco, designadas aleatoriamente para indução às 39 semanas de gestação ou monitoramento, mostrou que a indução do parto reduziu os riscos de resultados adversos, incluindo distúrbios hipertensivos da gravidez⁸⁴. Akbar et al⁸⁵, por sua vez, avaliaram o uso da pravastatina – uma estatina oral usada para reduzir o colesterol LDL e os triglicérides, que também possui ações anti-inflamatórias – em 173 mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia, relatando que a pravastatina diária, desde o segundo trimestre (14-20 semanas de gestação) até o parto, reduziu a taxa de pré-eclâmpsia prematura (13,8% vs. 26,7% no grupo controle) e o nascimento prematuro. A pravastatina pode não ser eficaz na prevenção da pré-eclâmpsia a termo, pois não houve redução na incidência de pré-eclâmpsia a termo neste ou em outro estudo com 1.120 mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia a termo que receberam pravastatina diariamente entre 35-37 semanas da gestação ao parto⁸⁶.

A metformina é um medicamento oral, sensibilizador de insulina e redutor de glicose, amplamente prescrito durante a gravidez para diabetes mellitus gestacional. Uma meta-análise de ensaios em que a metformina foi prescrita para outras condições e as participantes engravidaram identificou uma redução na probabilidade de pré-eclâmpsia⁸⁷. Em um ensaio clínico randomizado de gestações únicas, em mulheres com IMC >35 kg/m² receberam metformina diariamente de 12-18 semanas até o parto, houve uma redução significativa na pré-eclâmpsia, sendo relatada uma redução significativa no ganho de peso gestacional⁸⁸.

Uma meta-análise incluindo 313 mulheres de 3 ensaios clínicos randomizados verificou que a suplementação diária de vitamina D reduziu significativamente o risco de pré-eclâmpsia⁸⁹. Na meta-análise de Cruz-Lemini et al⁹⁰, que incluiu 2.464 mulheres de 13 estudos, foi encontrada uma incidência reduzida de pré-eclâmpsia com heparina profilática de baixo peso molecular iniciada antes das 16 semanas de gestação. As diretrizes do

ISSHP, no entanto, atualmente não recomendam o tratamento com heparina⁴⁹.

7.4 GERENCIAMENTO

Em uma gravidez pré-eclâmptica, a mãe e o feto têm interesses conflitantes. A Tabela 1 mostra que, para a mãe, a expulsão da placenta aliviará os sintomas. Porém, isso pode causar parto prematuro e as complicações resultantes da prematuridade para o neonato. O manejo prematuro da pré-eclâmpsia requer o tratamento da hipertensão arterial materna com o objetivo de prevenir resultados maternos graves e prolongar a gravidez com vigilância da saúde fetal e do momento do parto para fornecer o melhor resultado para a mãe e o recém-nascido⁴⁹.

Medicamentos anti-hipertensivos devem ser administrados a todas as mulheres com hipertensão – pressão arterial (PA) >140/90 mmHg – que tentam engravidar ou que estão grávidas. Labetalol, nifedipina e metildopa são recomendados. As mulheres com hipertensão diagnosticada antes ou durante o início da gravidez devem ser rastreadas, utilizando o modelo de riscos da FMF no primeiro trimestre^{68,69}. Caso a triagem não esteja disponível, as mulheres com hipertensão no início da gravidez devem iniciar o tratamento com aspirina. Quando a pré-eclâmpsia é diagnosticada prematuramente, devem ser administrados corticosteroides e MgSO₄ aos pulmões fetais maduros e para neuroproteção fetal, respectivamente⁴⁹.

Quando a pré-eclâmpsia é diagnosticada com ≥37 semanas de gestação, a indução deve ser considerada. As mulheres devem ser desmamadas dos medicamentos anti-hipertensivos no pós-parto ou devem ser alteradas para medicamentos anti-hipertensivos válidos para uso durante a amamentação. Deve ser fornecido suporte para disfunção renal/hepática/hematológica⁴⁹.

Tabela 1. Manejo do parto planejado em gestações pré-eclâmpticas⁴⁹

Gatilhos para planejamento
<ul style="list-style-type: none">• Hemólise, enzimas hepáticas elevadas e síndrome de baixa contagem de plaquetas (HELLP) ou distúrbios bioquímicos significativos;
<ul style="list-style-type: none">• Eclâmpsia;
<ul style="list-style-type: none">• Incapacidade de controlar a pressão arterial apesar da dose máxima de medicação anti-hipertensiva;
<ul style="list-style-type: none">• Parâmetros anormais de bem-estar fetal e/ou sofrimento fetal.
Gerenciando o planejamento
<ul style="list-style-type: none">• Indução do parto ou cesariana;
<ul style="list-style-type: none">• Evitando a morbidade materna;
<ul style="list-style-type: none">• Evitando a morbidade fetal.

Gestão e acompanhamento pós-parto

- Tratamento agudo da hipertensão;
- **Acompanhamento de curto prazo** – monitoramento regular contínuo da PA pós-parto e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos para prevenir crises de eclâmpsia pós-parto. Tratamento de quaisquer outras sequelas agudas de pré-eclâmpsia, como desenvolvimento de edema pulmonar ou alteração da função renal/hepática;
- **Acompanhamento de longo prazo e aconselhamento entre gestações** – garantir que a PA retorne aos níveis normais de pré-gravidez cerca de 6 semanas após o parto. Prescrever medicamentos anti-hipertensivos apropriados se houver hipertensão crônica residual. Identificar outros fatores de risco para doenças cardiovasculares maternas e incentivar a mitigação de riscos.

7.5 TRATAMENTO A TODOS OS SUBTIPOS DE DOENÇAS

A hipertensão é a característica diagnóstica predominante da pré-eclâmpsia e geralmente piora com o avanço da gestação. A hipertensão grave ($\geq 160/110$ mmHg) pode causar hemorragia intracerebral, eclâmpsia e descolamento prematuro da placenta, devendo ser tratada em todas as circunstâncias. O objetivo do tratamento é reduzir a pressão arterial para um intervalo alvo de 140–155/90–105 mmHg⁹¹.

7.5.1 ANTI-HIPERTENSIVOS ORAIS

Embora os agentes anti-hipertensivos intravenosos possam ser indicados em situações agudas, os medicamentos orais usados para controlar a hipertensão na gravidez incluem metildopa, labetalol e nifedipina. Esses agentes normalmente estão disponíveis mesmo em ambientes com poucos recursos. Um ensaio multicêntrico, de grupos paralelos, aberto, randomizado e controlado comparou esses 3 agentes – doses horárias de nifedipina ou labetalol ou uma dose diária de metildopa – e relatou que, embora como medicamento único, a nifedipina resultou em uma frequência maior do controle da pressão arterial – pressão arterial sistólica de 120–150 mmHg e pressão arterial diastólica de 70–100 mmHg – em 6 horas, esses agentes são opções iniciais viáveis para o tratamento da hipertensão grave na gravidez⁹².

A nifedipina é um antagonista dos canais de cálcio e causa vasodilatação periférica. Tem um rápido início de ação²⁷⁹ e as mulheres podem se queixar de fortes dores de cabeça – principalmente nas primeiras 24 horas –, tonturas, rubor, palpitações e aumento do edema no tornozelo. Inicialmente, a dosagem sublingual foi apoiada para a rápida correção da hipertensão grave na gravidez, mas houve resultados adversos em adultos em geral, e isso também pode causar sofrimento fetal agudo devido à redução da pressão de perfusão placentária⁹³.

O labetalol bloqueia os receptores β_1 , β_2 e α_1 adrenérgicos e reduz a resistência vascular periférica. É um inotrópico negativo e pode promover edema pulmonar e insuficiência cardíaca. Pode causar broncoespasmo e deve ser evitado em mulheres com histórico de asma. As mulheres podem relatar dores de cabeça e náuseas, principalmente nas primeiras 24 horas de uso. As doses plasmáticas máximas são atingidas dentro de 2 horas após a administração oral e o efeito máximo é alcançado dentro de 48 horas após o tratamento⁹⁴.

A metildopa é um simpaticomimético de ação central que atua como agonista do receptor α_2 adrenérgico. As mulheres comumente relatam letargia e sono, principalmente nas primeiras 72 horas de uso. Além disso, o medicamento pode piorar a depressão. As doses plasmáticas máximas são atingidas 6 horas após a administração oral, com o efeito máximo alcançado após 72 horas de tratamento, tornando potencialmente outras estratégias de tratamento mais úteis na apresentação aguda. A interrupção abrupta – após uso prolongado – pode causar hipertensão rebote⁹⁵.

8. EFEITO NA CRIANÇA DE UMA GRAVIDEZ PRÉ-ECLÂMPTICA

O efeito a longo prazo da pré-eclâmpsia na saúde da criança é causado principalmente pela restrição de crescimento fetal e pelo nascimento prematuro clinicamente indicado. Por isso, esses efeitos são frequentemente associados à pré-eclâmpsia prematura^{96,97}. Foi demonstrado que crianças com exposição fetal à pré-eclâmpsia de início precoce são mais suscetíveis a disfunções cardiovasculares e hipertensão^{98,99}. Além disso, as crianças nascidas de gestações pré-eclâmpticas graves de início precoce correm maior risco de comprometimento da capacidade cognitiva e de resultados de desenvolvimento neurológico¹⁰⁰.

9. EFEITOS PSICOSSOCIAIS PÓS-GESTAÇÃO

A pré-eclâmpsia tem graves efeitos negativos no perfil psicossocial das mulheres. Esses efeitos estão associados à gravidade da pré-eclâmpsia, ao momento do diagnóstico e aos resultados da gravidez. Estudos observacionais relatam que um diagnóstico de pré-eclâmpsia grave tem um impacto pior na saúde mental e na qualidade de vida do que um diagnóstico de pré-eclâmpsia ligeira¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Nesse caso, no grupo prematuro, o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave antes das 30 semanas tem piores consequências psicossociais do que o diagnóstico às 30-34 semanas de gestação¹⁰³.

Três estudos independentes ao longo do tempo investigaram os efeitos psicológicos, incluindo depressão e perturbação de estresse pós-traumático, entre 6-12 semanas pós-parto, e registaram um declínio global do efeito ao longo do tempo¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. O impacto psicossocial da pré-eclâmpsia, no entanto, pode ser duradouro. Para mulheres com pré-eclâmpsia de início precoce e parto prematuro, foram registados sintomas de estresse pós-traumático 7 anos após a gravidez¹⁰⁷. O impacto psicossocial da pré-eclâmpsia também está altamente associado aos resultados da gravidez. Os

resultados adversos, como a morte perinatal e a admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais, têm um impacto significativo no bem-estar psicológico das mães^{103,104}.

REFERÊNCIAS

1. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690–702.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–241.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Preg Hypertens*. 2018;13:291–310.
4. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*. 2014;129(11):1254–61.
5. Sanghavi M and Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130: 1003–1008.
6. Berkane N, Liere P, Oudinet JP, et al. From pregnancy to preeclampsia: a key role for estrogens. *Endocr Rev* 2017; 38(2): 123–144.
7. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301(2): R267–R275.
8. Kodogo V, Azibani F and Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. *Clin Res Cardiol*. 2019.
9. Lumbers ER and Pringle KG. Roles of the circulating reninangiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306(2): R91–R101.
10. Ngene NC and Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017.
11. Horowitz KM, Ingardia CJ and Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013; 33: 281–291.
12. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of metaanalyses. *Heart* 2016; 102(7): 518–526.
13. Magee LA and von Dadelszen P. State-of-the-art diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2018; 93(11): 1664–1677.
14. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, 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(10):667–671.

15. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, et al. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S–185S.

16. Ngene NC and Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 141(1): 5–13.

17. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs* 2017; 77: 1819–1831.

18. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 649–658.

19. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672–683.

20. Osol G, Ko NL and Mandala M. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(10): 82.

21. Redman CW and Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4 Suppl.): S9.e1, S9–S11.

22. ACOG Practice Bulletin. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1–e25.

23. Brown MA, Mangos G, Davis G, et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112(5): 601–606.

24. Bar J, Maymon R, Padoa A, et al. White coat hypertension and pregnancy outcome. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 541–545.

25. Brown MA, Robinson A and Jones M. The white coat effect in hypertensive pregnancy: much ado about nothing? *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 474–480.

26. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy. *Hypertension* 2018; 72(3): 686–694.

27. Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, et al. Home blood pressure monitoring in a hypertensive pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 524–530.

28. Tucker KL, Taylor KS, Crawford C, et al. Blood pressure self monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 442.

29. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014;41(1): 16–21.

30. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, et al. Accuracy of blood pressure measurement devices in pregnancy: a systematic review of validation studies. *Hypertension* 2018; 71(2): 326–335.
31. Tremonti C, Beddoe J and Brown MA. Reliability of home blood pressure monitoring devices in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2017; 8: 9–14.
32. Makris A, Yeung KR, Lim SM, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates. *Hypertension*. 2016;67:1263-1272.
33. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011;124:940-950.
34. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:903-913.
35. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018;137:e843-e852.
36. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Sheiner E. Maternal preeclampsia and the risk of pediatric gastrointestinal diseases of the offspring: a population-based cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:144-147.
37. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia. *Early Hum Dev*. 2019;130:96-100.
38. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
39. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:1-19.
40. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003497.
41. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001;323:1213-1217.
42. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7677.

43. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart*. 2015;101:442-446.
44. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:982-989.
45. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53:944-951.
46. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156:918-930.
47. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359:800-809.
48. Beharier O, Davidson E, Sergienko R, et al. Preeclampsia and future risk for maternal ophthalmic complications. *Am J Perinatol*. 2016;33:703-707.
49. Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148–169.
50. Lai J, Syngelaki A, Nicolaidis KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):518.e1-518.e11.
51. Reddy M, Liu Y, Narasimhulu DM, Natarajan N, von Dadelszen P, Magee LA. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):217.e1-217.e11.
52. Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(8):66.
53. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366:l5119.
54. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter R, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–1818.
55. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22.

56. Paul T, Zhang W, Chappell L, Seed PT, Shennan AH. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia at term. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:75.
57. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000–1006.
58. Zwertbroek EF, van Rijn BB, Franx A, Bruinse HW, Roeters van Lennep JE, Steegers EA, et al. Prediction of progression to severe disease in women with late preterm hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(1):96–105.
59. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219–227.
60. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9694):979–988.
61. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Sikkema JM, Woiski M, Wouters MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2492–2501.
62. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee K, Santorelli G, Walsh S, et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PIGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. *Hypertension.* 2019;74(1):164–172.
63. Reddy M, Suri S, Singh B, Lata S, Das P, Suneja A, et al. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(4):596–605.
64. Ukah UV, Mbofana F, Rocha BM, Weisel R, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Assessment of the fullPIERS risk prediction model in women with early-onset preeclampsia. *Hypertension.* 2018;71(4):659–665.
65. O'Gorman, N. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 214, 103.e1–103.e12 (2016).
66. Tan, M. Y. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 52, 186–195 (2018).

67. Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D. & Say, L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 170, 1–7 (2013).
68. Tan MY, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:743–750.
69. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:12–23.e17.
70. Poon LC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(Suppl. 1):1–33.
71. Rolnik DL, et al. Routine first trimester combined screening for preterm preeclampsia in Australia: a multicenter clinical implementation cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021.
72. Sotiriadis A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:7–22.
73. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:365–372.
74. Black C, et al. Prediction of preterm pre-eclampsia at midpregnancy using a multivariable screening algorithm. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2020;60:675–682.
75. Panaitescu A, et al. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:501–506.
76. Jhee JH, et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS ONE.* 2019;14:e0221202.
77. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet.* 1985;1:840–842.
78. Hauth JC, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1083–1091.
79. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA.* 1991;266:260–264.
80. Wallenburg HCS, Makovitz JW, Dekker GA, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet.* 1986;327:1–3.
81. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369:1791–1798.

82. Rolnik D, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613.
83. Kinshella MLW, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022.
84. Grobman WA, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med*. 2018;379:513–523.
85. Akbar MIA, et al. INOVASIA study: a multicenter randomized clinical trial of pravastatin to prevent preeclampsia in high risk patients. *Am J Perinatol*. 2022.
86. Döbert M, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. *Circulation*. 2021;144:670–679.
87. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:9240.
88. Syngelaki A, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374:434–443.
89. Irwinda R, Hiksas R, Lokeswara AW, Wibowo N. Vitamin D supplementation higher than 2000 IU/day compared to lower dose on maternal-fetal outcome: systematic review and meta-analysis. *Womens Health*. 2022;18:17455057221111066.
90. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:S1126–S1144.e17.
91. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:191–198.
92. Easterling T, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1011–1021.
93. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:959–961.
94. Magee LA, Namouz-Haddad S, Cao V, Koren G, von Dadelszen P. Labetalol for hypertension in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:453–461.
95. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: a review. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110196.

96. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-term consequences of placental vascular pathology on the maternal and offspring cardiovascular systems. *Biomolecules*. 2021;11:1625.
97. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31:111–122.
98. Hoodbroy Z, et al. Cardiovascular dysfunction in children exposed to preeclampsia during fetal life. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:653–661.
99. Lazdam M, et al. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension*. 2012;60:1338–1345.
100. van Wassenaer AG, et al. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:e1–e9.
101. Stern C, et al. The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life. *Qual Life Res*. 2014;23:1019–1026.
102. Cetin O, Guzel Ozdemir P, Kurdoglu Z, Sahin HG. Investigation of maternal psychopathological symptoms, dream anxiety and insomnia in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2510–2515.
103. Rep A, Ganzevoort W, Bonsel GJ, Wolf H, de Vries JI. Psychosocial impact of early-onset hypertensive disorders and related complications in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:158.e1–158.e6.