

ATUALIZAÇÕES SOBRE A ABORDAGEM DA PRÉ-ECLÂMPسيا E O MANEJO DESSA SÍNDROME

UPTODATES ON THE APPROACH TO PRE-ECLAMPSIA AND THE MANAGEMENT OF THIS SYNDROME

MÉRICK BRAGA GONÇALVES SILVA¹, NADÁBIA FERREIRA ALVES¹, IGOR HENRIQUE VIDAL¹, SAMARA SANDY REIS RAMOS², MARCOS DANIEL GOMES OLIVEIRA³, MARIA LUÍSA VILAS BOAS ALVES PEREIRA³, MARIA TEREZA RODRIGUES DE JESUS⁴, PLÍNIO ARISTÉU MÓL BAIÃO^{5*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte. 3. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc); 4. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdades Integradas do Norte de Minas (FUNORTE); 5. Médico, graduado pela faculdade Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especializado em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Rua São Miguel, 97. Itapoá, Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil. CEP: 31710350. drplinioaristeu@gmail.com

Recebido em 26/10/2021. Aceito para publicação em 22/11/2021

RESUMO

A pré-eclâmpسيا é um distúrbio progressivo multissistêmico caracterizado pelo novo início de hipertensão e proteinúria ou o novo início de hipertensão e disfunção significativa do órgão-alvo com ou sem proteinúria na última metade da gravidez ou pós-parto. As pacientes com pré-eclâmpسيا em longo prazo apresentam risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares e renais. Em uma gestante hipertensa, os quatro principais distúrbios hipertensivos relacionados à gravidez são pré-eclâmpسيا, hipertensão crônica, pré-eclâmpسيا sobreposta à hipertensão crônica e hipertensão gestacional. O diagnóstico de pré-eclâmpسيا é baseado no novo início de hipertensão e proteinúria ou no novo início de hipertensão e disfunção significativa de órgão-alvo com ou sem proteinúria após 20 semanas de gestação em uma mulher previamente normotensa. A hipertensão grave ou sinais de disfunção significativa de órgão-alvo caracterizam a extremidade grave do espectro da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Pré-eclâmpسيا, grávidas, feto, manejo.

ABSTRACT

Preeclampsia is a progressive multisystem disorder characterized by new onset hypertension and proteinuria or new onset hypertension and significant end-organ dysfunction with or without proteinuria in the last half of pregnancy or postpartum. Patients with long-term preeclampsia are at increased risk of developing cardiovascular and kidney disease. In a hypertensive pregnant woman, the four main pregnancy-related hypertensive disorders are pre-eclampsia, chronic hypertension, pre-eclampsia superimposed on chronic hypertension, and gestational hypertension. The diagnosis of preeclampsia is based on new onset hypertension and proteinuria or new onset hypertension and significant end-organ dysfunction with or without proteinuria after 20 weeks' gestation in a previously normotensive woman. Severe hypertension or

signs of significant end-organ dysfunction characterize the severe end of the disease spectrum.

KEYWORDS: Pre-eclampsia, pregnant, fetus, management.

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpسيا é um distúrbio progressivo multissistêmico caracterizado pelo novo início de hipertensão e proteinúria ou o novo início de hipertensão e disfunção significativa do órgão-alvo com ou sem proteinúria na última metade da gravidez ou pós-parto. É causada por disfunção vascular materna e placentária e remite após o parto em um período de tempo variável¹.

Embora aproximadamente 90% dos casos presentes no período prematuro tardio (≥ 34 a < 37 semanas), termo (≥ 37 a < 42 semanas) ou pós-parto (≥ 42 semanas) e tenham bons resultados maternos, fetais e neonatais, o mãe e filho ainda apresentam risco aumentado de morbidade ou mortalidade grave¹. Os restantes 10% dos casos têm uma apresentação precoce (< 34 semanas) e carregam os altos riscos adicionais associados ao nascimento moderadamente prematuro, muito prematuro ou extremamente prematuro. Os pacientes com pré-eclâmpسيا em longo prazo apresentam risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares e renais².

Durante a gravidez, a hipertensão é definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e / ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. A hipertensão grave é definida como pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e / ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg. A hipertensão crônica é definida como hipertensão que antecede a gravidez ou está presente em pelo menos duas ocasiões antes da 20ª semana de gestação ou persistir por mais de 12 semanas pós-parto². O *American College of Cardiology* e a *American Heart*

Association endossaram um ponto de corte inferior (pressão arterial sistólica 130 a 139 mmHg ou pressão arterial diastólica 80 a 89 mmHg) para o diagnóstico de hipertensão em pacientes não grávidas. Alguns estudos sugeriram que esta definição também pode ser apropriada para pacientes grávidas³. No entanto, não foi amplamente estudado, aumentaria a incidência de hipertensão na gravidez em cerca de 10% e aumentaria testes, hospitalizações e intervenções potencialmente desnecessários na ausência de um benefício comprovado.

A pré-eclâmpsia se refere ao novo início de hipertensão e proteinúria ou o novo início de hipertensão e disfunção significativa do órgão-alvo com ou sem proteinúria após 20 semanas de gestação ou pós-parto em uma mulher previamente normotensa^{2,3}. É importante observar que o diagnóstico ainda pode ser feito na ausência de proteinúria se a hipertensão de início recente for acompanhada por sinais ou sintomas específicos de disfunção orgânica significativa.

O diagnóstico de pré-eclâmpsia com características graves (anteriormente pré-eclâmpsia grave) é feito no subgrupo de mulheres com pré-eclâmpsia que têm hipertensão grave e/ou sinais ou sintomas específicos de disfunção de órgão-alvo significativa que significam o fim grave do espectro da pré-eclâmpsia. Em 2013, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas removeu a proteinúria como um critério essencial para o diagnóstico de pré-eclâmpsia (hipertensão mais sinais de disfunção significativa de órgão-alvo são suficientes para o diagnóstico). Eles também removeram a proteinúria maciça (5 g/24 horas) e a restrição do crescimento fetal (RCF) como possíveis características da doença grave porque a proteinúria maciça tem uma correlação pobre com o resultado, e a RCF é tratada de forma semelhante, independentemente de a pré-eclâmpsia ser diagnosticada ou não. A oligúria também foi removida como uma característica de doença grave⁴.

A eclâmpsia refere-se à ocorrência de uma convulsão de grande mal em uma mulher com pré-eclâmpsia na ausência de outras condições neurológicas que poderiam ser responsáveis pela convulsão. HELLP síndrome (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), provavelmente, representa um tipo de pré-eclâmpsia com características graves em que a hemólise, as enzimas hepáticas, e trombocitopenia são o predomínio possui, em vez de hipertensão ou do sistema nervoso central ou disfunção renal, embora o último ocorra. A maioria dos pacientes, mas não todos, tem hipertensão (82 a 88%) e/ou proteinúria (86 a 100%)^{3,4}. Os pacientes raros não têm nenhum, outros diagnósticos associados a anormalidades laboratoriais semelhantes devem ser excluídos antes de fazer o diagnóstico de HELLP nessas pacientes atípicas.

A pré-eclâmpsia é considerada sobreposta quando ocorre em uma mulher com hipertensão crônica preexistente. É caracterizada pelo agravamento ou

hipertensão resistente (especialmente de forma aguda), o novo início de proteinúria ou um aumento súbito da proteinúria e/ou nova disfunção de órgão-alvo significativa após 20 semanas de gestação ou pós-parto em uma mulher com hipertensão crônica⁴.

A hipertensão gestacional se refere à hipertensão sem proteinúria ou outros sinais/sintomas de disfunção de órgão-alvo relacionada à pré-eclâmpsia que se desenvolve após 20 semanas de gestação. Dez a 25% dessas pacientes podem desenvolver sinais e sintomas de pré-eclâmpsia. O desenvolvimento de proteinúria atualiza o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Mesmo sem proteinúria, os pacientes que desenvolvem hipertensão grave ou outras características de doença grave são tratados da mesma forma que aqueles com pré-eclâmpsia com características graves^{2,4}.

A verdadeira hipertensão gestacional deve ser resolvida 12 semanas após o parto. Se persistir além de 12 semanas após o parto, o diagnóstico é revisado para hipertensão crônica que foi mascarada pela diminuição fisiológica da pressão arterial que ocorre no início da gravidez. Se resolver no pós-parto e os sinais e sintomas de pré-eclâmpsia não se desenvolverem, o diagnóstico pode ser revisado para hipertensão transitória da gravidez⁴.

O presente artigo tem como objetivo revisar as características clínicas, o diagnóstico e o diagnóstico diferencial da pré-eclâmpsia.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Pré-eclâmpsia; Pregnant;

Fetus; Management. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 19 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1992 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as atualizações científicas sobre as características clínicas, o diagnóstico e o diagnóstico diferencial da pré-eclâmpsia.

3. DESENVOLVIMENTO

Os fatores de risco para pré-eclâmpsia se aplicam a doenças de início precoce e tardio, uma história pregressa de pré-eclâmpsia, hipertensão preexistente, diabetes pré-gestacional, gestação multifetal, doença renal crônica e algumas doenças autoimunes (síndrome antifosfolípide, lúpus eritematoso sistêmico) apresentam o maior risco relativo. Uma história pregressa de pré-eclâmpsia aumenta oito vezes o risco de desenvolver pré-eclâmpsia em uma gravidez subsequente em comparação com mulheres sem essa história. A gravidade da pré-eclâmpsia impacta fortemente esse risco, as mulheres com características graves de pré-eclâmpsia no segundo trimestre têm maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia em uma gravidez subsequente, taxas de recorrência de 25 a 65% foram relatadas⁵. Em comparação, mulheres com pré-eclâmpsia sem características graves em sua primeira gravidez desenvolvem pré-eclâmpsia em 5 a 7% das segundas gestações.

As complicações na gravidez anteriores associadas à insuficiência placentária, como a restrição de crescimento fetal (RR 1,4, IC 95% 0,6-3,0), descolamento (RR 2,0, IC 95% 1,4-2,7) e o natimorto (RR 2,4, IC 95% 1,7-3,4) podem ser diferentes manifestações de insuficiência placentária. Eles são fatores de risco para pré-eclâmpsia, e a pré-eclâmpsia é um fator de risco para o desenvolvimento desses distúrbios^{4,5}. A idade materna avançada (idade materna ≥ 35 : RR 1,2, IC 95% 1,1-1,3; idade materna ≥ 40 : RR 1,5, IC 95% 1,2-2,0), como mulheres mais velhas tendem a ter fatores de risco adicionais, como obesidade, diabetes mellitus e hipertensão crônica, que os predispõem ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia⁵. Se os adolescentes têm maior risco de pré-eclâmpsia é mais controverso.

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia provavelmente envolve fatores maternos e fetais/placentários. Em uma gravidez normal, a vasculatura miometrial e decídua no local de implantação da placenta se remodelam de modo que a parte terminal das arteríolas espirais está totalmente aberta, resultando em um sistema de alta capacidade e baixa resistência para fornecer nutrientes materno-fetais ideais e troca de oxigênio. Na pré-eclâmpsia, entretanto, a placentação superficial e a falha das artérias espirais em se remodelar no início da gravidez, semanas a meses antes do desenvolvimento das manifestações clínicas da doença, resultam em fluxo sanguíneo uteroplacentário subótimo e tecido

trofoblasto relativamente hipóxico⁶. Um estado exagerado de estresse oxidativo se desenvolve na placenta, que por sua vez afeta adversamente a angiogênese vilosa. À medida que a gravidez avança, a placenta patológica secreta cada vez mais fatores antiangiogênicos (tirosina quinase-1 semelhante a fms solúvel [sFlt-1] e endoglin) na circulação materna que se ligam ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e ao fator de crescimento placentário (PIGF), que resulta em inflamação vascular materna generalizada, disfunção endotelial e lesão vascular, levando à hipertensão, proteinúria e outras manifestações clínicas da pré-eclâmpsia^{5,6}.

Foi proposto em estudos que existem vários subtipos de pré-eclâmpsia, com uma variedade de vias fisiopatológicas que levam à mortalidade e morbidade materna e fetal. Os subtipos de pré-eclâmpsia mais comumente descritos são caracterizados como início precoce (<34 semanas de gestação) e início tardio (≥ 34 semanas de gestação). As características clínicas se sobrepõem, mas o espectro da doença e os desfechos diferem: A doença de início precoce foi associada a achados clínicos placentários e maternos/fetais mais graves e, por sua vez, desfechos maternos/fetais piores. Por esse motivo, foi hipotetizado que os dois fenótipos têm origens e fisiopatologias diferentes⁷. Outros subtipos possíveis incluem hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia com ou sem restrição de crescimento fetal. No entanto, essas diferenças também podem ser explicadas pela variação biológica no processo da doença.

Na primeira consulta pré-natal, a triagem para fatores de risco tradicionais para pré-eclâmpsia é realizada rotineiramente porque identificar mulheres com alto risco de desenvolver a doença e tratá-las com aspirina em baixas doses durante a gravidez pode reduzir esse risco. Embora a pré-eclâmpsia não seja tipicamente diagnosticada antes das 20 semanas, medir a pressão arterial antes das 20 semanas estabelece uma linha de base para comparação posteriormente na gravidez^{6,7}.

Em aproximadamente 25% das mulheres afetadas desenvolvem hipertensão grave e/ou um ou mais dos seguintes sintomas inespecíficos, que caracterizam a extremidade grave do espectro da doença. Achados de alarme significam a necessidade de avaliação urgente, tratamento imediato para reduzir a pressão arterial abaixo do nível grave, tais como dor de cabeça persistente ou intensa, anormalidades visuais (escotoma, fotofobia, visão turva ou cegueira temporária [raro]), dor abdominal superior, retroesternal ou epigástrica, estado mental alterado e nova dispnéia, ortopneia⁷.

A dor abdominal superior, retroesternal ou epigástrica pode ser o sintoma de apresentação da pré-eclâmpsia; portanto, um alto índice de suspeita é importante para fazer um diagnóstico oportuno de pré-eclâmpsia, em vez de atribuir esses sintomas de forma reflexa ao refluxo gastroesofágico em mulheres que ligam para seu provedor, uma vez que o refluxo é

comum em mulheres grávidas, especialmente à noite. A maioria dos casos de pré-eclâmpsia que se apresenta antes das 20 semanas de gestação está associada a uma gravidez molar completa ou parcial ou à síndrome antifosfolípídica (SAF)^{4,5,7}. Em casos raros, o diagnóstico de pré-eclâmpsia com características graves foi feito antes de 20 semanas após a exclusão de outros distúrbios com achados semelhantes. Esses distúrbios incluem nefrite lúpica, púrpura trombocitopênica trombótica (que pode ser hereditária) e síndrome hemolítico-urêmica, bem como gravidez molar e SAF. A síndrome do espelho relacionada à hidropsia é mais comum entre 22 e 28 semanas, mas casos raros se manifestaram antes das 20 semanas⁸.

A pré-eclâmpsia pós-parto de início tardio pode ser definida como sinais e sintomas da doença que levam à readmissão mais de dois dias, mas menos de seis semanas após o parto, embora várias outras definições tenham sido usadas. A cefaleia é o motivo mais comum de apresentação a um profissional de saúde e afetou quase 70% dos pacientes em dois grandes estudos. A falta de ar também foi relativamente comum, afetando 20 a 30% dos pacientes. Os sinais e sintomas podem ser atípicos; por exemplo, o paciente pode ter dores de cabeça em trovoada alternando com dores de cabeça leves ou hipertensão intermitente. Outras etiologias para os sinais e sintomas devem ser consideradas, como a síndrome de vasoconstrição cerebral reversível ou acidente vascular cerebral iminente⁹.

É incomum que mulheres exibam as características graves de pré-eclâmpsia sem hipertensão, mas isso pode ser observado em 15% das pacientes com síndrome HELLP (que algumas consideram uma variante da pré-eclâmpsia e outras consideram um distúrbio separado) e em alguns pacientes com eclâmpsia (uma possível sequela de pré-eclâmpsia). É possível que, em tais pacientes, a pressão arterial esteja elevada acima da linha de base, mas não atenda aos critérios diagnósticos para hipertensão, semelhante ao que foi descrito na síndrome da encefalopatia reversível^{8,9}.

As mulheres com novo início de hipertensão leve, mas nenhum outro critério para pré-eclâmpsia ou uma doença subjacente associada à hipertensão, recebem o diagnóstico de hipertensão gestacional. Essas mulheres devem ser acompanhadas de perto, pois 15 a 25% desenvolverão subsequentemente todos os critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia. A proteinúria gestacional isolada pode ser uma manifestação precoce da pré-eclâmpsia. Um estudo retrospectivo de 95 mulheres grávidas com proteinúria isolada de início recente que foram acompanhadas até o termo, a pré-eclâmpsia desenvolveu anteparto ou intraparto em 13 e pós-parto em 8¹⁰.

As mulheres grávidas com novo início de hipertensão ou com agravamento da hipertensão após 20 semanas de gestação devem ser avaliadas para pré-eclâmpsia. As mulheres com hipertensão grave ou sintomas sugestivos de doença grave, como sintomas

cerebrais ou visuais, dor epigástrica ou dispneia, requerem hospitalização para avaliação e tratamento materno e fetal inicial. As mulheres assintomáticas com hipertensão não grave podem ser acompanhadas de perto como pacientes ambulatoriais, desde que sejam vistas com frequência e o estado materno e fetal seja estável^{8,9,10}. A decisão de monitorar as mulheres no hospital ou ambulatorial deve ser feita caso a caso, levando em consideração as questões médicas e sociais.

Os testes de laboratório podem ser feitos quando há suspeita de pré-eclâmpsia, tais como hemograma completo com plaquetas, nível de creatinina sérica, química do fígado (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT]) e determinação de proteína urinária (proporção de proteína para creatinina em uma amostra de urina aleatória ou coleta de urina de 24 horas para proteína total). Os estudos de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, fibrinogênio) não são obtidos rotineiramente, mas são indicados em pacientes com complicações adicionais, como descolamento da placenta, sangramento grave, trombocitopenia ou disfunção hepática grave^{9,10}.

O estado fetal é avaliado concomitantemente à avaliação materna ou pós-diagnóstico, um teste sem estresse ou perfil biofísico é realizado, se apropriado para a idade gestacional. A ultrassonografia é indicada para avaliar o volume do líquido amniótico e estimar o peso fetal devido ao risco aumentado de oligodrânio e restrição de crescimento fetal (RCF)¹⁰. O serviço de neurologia deve ser consultado para avaliar mulheres com déficits neurológicos ou exame neurológico anormal, sinais e sintomas oculares ou uma dor de cabeça persistente grave que não responde a doses repetidas de paracetamol e tratamento de rotina inicial da pré-eclâmpsia. A queixa de início súbito de cefaleia intensa (a pior cefaleia da vida) é suficientemente característica da hemorragia subaracnóidea para que esse sintoma leve a uma consulta com o neurologista e a exames de imagem^{9,10}. A cefaleia é lateralizada em 30% dos pacientes e pode ou não estar associada a um breve período de alteração da consciência, colapso, náusea ou vômito, hemorragia sub-hialoide pré-retiniana e meningismo.

A medição de fatores antiangiogênicos urinários ou plasmáticos, como tirosina quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1) e fatores angiogênicos, como fator de crescimento placentário (PIGF), ou suas proporções podem ser úteis para distinguir pré-eclâmpsia de outros distúrbios hipertensivo-proteinúricos ou para determinar se uma mulher com sinais de pré-eclâmpsia, como aumento da pressão arterial ou nível de proteína urinária ligeiramente elevado, requer intervenção médica, como hospitalização ou parto¹⁰. Os sintomas visuais, quando presentes, também são sintomas da extremidade grave do espectro da doença. Eles são causados, pelo menos em parte, por espasmo arteriolar retinal, autorregulação cerebrovascular prejudicada e edema cerebral. Os

sintomas incluem visão turva, fotopsia (luzes piscando ou faíscas) e escotoma (áreas escuras ou lacunas no campo visual). Também pode ocorrer diplopia ou amaurose fugaz (cegueira em um ou em ambos os olhos). Os distúrbios visuais na pré-eclâmpsia podem ser manifestações de PRES. A cegueira cortical é rara e tipicamente transitória¹¹. A cegueira relacionada à patologia retiniana, como oclusão da artéria ou veia retiniana, descolamento da retina, dano ao nervo óptico, espasmo da artéria retiniana e isquemia retiniana, pode ser permanente.

O AVC que leva à morte ou invalidez é a complicação mais séria da pré-eclâmpsia / eclâmpsia e é responsável por aproximadamente 36% dos AVCs associados à gravidez. A maioria dos acidentes vasculares cerebrais neste contexto são hemorrágicos e precedidos por forte dor de cabeça e níveis de pressão arterial intensos e flutuantes, mas também ocorrem acidentes vasculares cerebrais isquêmicos^{9,10,11}. As convulsões eclâmpicas ocorrem em alguns casos, mas não em todos. Os fatores de risco para AVC hemorrágico em mulheres com pré-eclâmpsia incluem hipertensão grave persistente associada a cefaleia significativa e/ou convulsões.

A convulsão em uma mulher com pré-eclâmpsia ofusca o diagnóstico de eclâmpsia. As convulsões eclâmpicas se desenvolvem em 1 em 400 mulheres com pré-eclâmpsia sem características graves e em 1 em 50 mulheres com pré-eclâmpsia com características graves. Os correlatos histopatológicos incluem hemorragia cerebral, petéquias, edema, vasculopatia, dano isquêmico, microinfartos e necrose fibrinoide¹¹. O edema pulmonar é uma característica da extremidade grave do espectro da doença e foi observado em aproximadamente 10% de 63 casos de pré-eclâmpsia com características graves em um estudo prospectivo. O complexo de sintomas de dispnéia, dor torácica ou diminuição ($\leq 93\%$) da saturação de oxigênio por oximetria de pulso é preditivo de desfecho materno adverso (morte materna e morbidades hepáticas, do sistema nervoso central, renais, cardiopulmonares e hematológicas). A elevação excessiva da pressão hidrostática vascular pulmonar combinada com a diminuição da pressão oncótica plasmática pode produzir edema pulmonar em algumas mulheres, particularmente no período pós-parto. No entanto, nem todos os pacientes com pré-eclâmpsia com edema pulmonar demonstram esse fenômeno. Outras causas de edema pulmonar são vazamento capilar, insuficiência cardíaca esquerda, hipertensão aguda grave e sobrecarga de volume iatrogênica. Pode haver alguma sobreposição entre pré-eclâmpsia e cardiomiopatia periparto, pois os dois distúrbios podem coexistir¹².

As mulheres com pré-eclâmpsia geralmente apresentam oligúria transitória (menos de 100 mL em 4 horas) durante o trabalho de parto ou nas primeiras 24 horas após o parto. Os pacientes na extremidade grave do espectro da doença podem ter débito urinário <500 mL/24 horas. A oligúria na pré-eclâmpsia é devida à

contração do espaço intravascular secundária ao vasoespasm, levando ao aumento da retenção renal de sódio e água, bem como ao vasoespasm intrarrenal^{11,12}. A taxa de filtração glomerular (TFG) pode cair em mais de 25%.

A proteinúria na pré-eclâmpsia pode ser definida como qualquer um dos seguintes itens:^{2,12} $\geq 0,3$ g de proteína em uma amostra de urina de 24 horas, a integridade da coleta de urina de 24 horas pode ser estimada a partir da excreção de creatinina, que deve ser de 15 a 20 mg/kg (133 a 177 micromoles/kg) de peso corporal magro em mulheres. A razão aleatória de proteína para creatinina na urina $\geq 0,3$ mg de proteína/mg de creatinina (30 mg/mol) (alguns médicos optam por confirmar a presença de $\geq 0,3$ g de proteína com uma coleta de 24 horas). A concentração de proteína na urina em uma amostra pontual é medida em mg/dL e é dividida pela concentração de creatinina na urina, também medida em mg/dL. Este valor pode ser usado para estimar a excreção de proteína em 24 horas¹². E a proteína $\geq 2 + (30 \text{ mg/dL})$ em uma tira de teste de papel mergulhada em uma amostra de urina de jato médio limpa e limpa (somente se um dos métodos quantitativos acima não estiver disponível).

A proteinúria geralmente aumenta à medida que a pré-eclâmpsia progride, mas o aumento da excreção urinária de proteínas pode ser um achado tardio. Geralmente permanece <5 g/dia, mas níveis >10 g/dia podem ser observados. A pré-eclâmpsia é a causa mais comum de proteinúria grave em mulheres grávidas. A proteinúria é devida, em parte, ao comprometimento da integridade da barreira de filtração glomerular e manipulação tubular alterada de proteínas filtradas (hipofiltração), levando ao aumento da excreção de proteína não seletiva¹². Tanto o tamanho quanto a seletividade de carga da barreira glomerular são afetados. Usando estudos especiais, podocitúria (excreção urinária de podócitos) foi observada em pacientes com pré-eclâmpsia¹³. A eliminação urinária de podócitos pode indicar perda de podócitos do glomérulo, o que pode levar à ruptura da barreira de filtração glomerular e consequente proteinúria. A sinalização deficiente do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) parece ser responsável, pelo menos em parte, por esses achados.

O aumento fisiológico da TFG durante uma gravidez normal resulta em uma diminuição na concentração de creatinina sérica, que cai em uma média de 0,4 mg/dL (35 micromoles/L) para uma faixa de 0,4 a 0,8 mg/dL (35 a 70 micromol/L). A concentração de creatinina sérica em mulheres com pré-eclâmpsia geralmente permanece nesta faixa ou apenas ligeiramente elevada. Um nível de creatinina >1,1 mg/dL (97,3 micromoles/L) de concentração indica o fim grave do espectro da doença. Algumas diretrizes também incluem a duplicação da creatinina basal do paciente na ausência de outra doença renal como indicativo da extremidade grave do espectro da doença. Embora os níveis de creatinina permaneçam <1,5 mg/dL (133 micromoles/L) na maioria das

pacientes, a pré-eclâmpsia é a causa mais comum de lesão renal aguda na gravidez.

Uma contagem de plaquetas inferior a 150.000/microL ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes com pré-eclâmpsia^{2,13}. A extremidade grave do espectro da doença é caracterizada por uma contagem de plaquetas inferior a 100.000/microL. A trombocitopenia é a anormalidade de coagulação mais comum na pré-eclâmpsia. A lesão endotelial microangiopática e a ativação resultam na formação de trombos plaquetários e de fibrina na microvasculatura. O consumo acelerado de plaquetas leva à trombocitopenia; mecanismos imunológicos também podem desempenhar um papel^{12,13}.

Os esquistócitos e células do capete no esfregaço de sangue periférico sugerem hemólise microangiopática, que é um achado na doença grave. A elevação do nível sérico de bilirrubina indireta também sugere hemólise, as elevações da desidrogenase láctica geralmente estão relacionadas à disfunção hepática, mas podem ser decorrentes da hemólise ou de ambas. A hemoconcentração pode resultar da contração do espaço intravascular secundária ao vasoespasm, bem como vazamento capilar. O hematócrito normalmente aumenta (faixa de 36 a 43% em um estudo¹³). Quando a hemólise e a hemoconcentração ocorrem simultaneamente, os efeitos no hematócrito podem se anular, resultando em um valor normal. O tempo de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial e a concentração de fibrinogênio geralmente não são afetados pela pré-eclâmpsia, a menos que haja complicações adicionais, como trombocitopenia grave, descolamento da placenta, sangramento grave ou disfunção hepática grave¹³.

As químicas do fígado são normais, exceto na extremidade grave do espectro da doença, que é caracterizada por níveis elevados de transaminases (definido como duas vezes o limite superior do normal para o laboratório local). As anormalidades na química do fígado são devidas à redução do fluxo sanguíneo hepático, resultando potencialmente em isquemia e hemorragia periportal. A deposição de fibrina periportal e sinusoidal e deposição de gordura microvesicular também ocorrem e podem afetar a função dos hepatócitos¹⁴. A pré-eclâmpsia que se desenvolve clinicamente antes do termo está frequentemente associada a um crescimento fetal subótimo devido à redução da perfusão uteroplacentária. A restrição de crescimento fetal pode ser acompanhada por oligoidrâmnio devido à redistribuição da circulação fetal para longe dos rins e em direção a órgãos mais vitais, particularmente o cérebro. Por outro lado, a pré-eclâmpsia que se desenvolve clinicamente a termo tende a estar associada ao crescimento apropriado para a idade gestacional e volume normal de líquido amniótico; em alguns casos, o feto pode ser grande para a idade gestacional^{13,14}.

O aumento da impedância ao fluxo nas artérias uterinas devido ao mau desenvolvimento uteroplacentário se manifesta pela elevação do índice

de pulsatilidade acompanhada por entalhe da artéria uterina na dopplervelocimetria da artéria uterina. No entanto, esse achado não é sensível nem específico para pré-eclâmpsia. O aumento da resistência nos vasos sanguíneos da placenta é refletido pelo aumento dos índices Doppler da artéria umbilical. O fluxo diastólico final ausente e reverso são as anormalidades mais graves e estão associadas a um resultado perinatal insatisfatório¹⁴. As alterações histológicas renais descritas em mulheres com pré-eclâmpsia que fizeram biópsia renal e em amostras de autópsia obtidas de mulheres que morreram de eclâmpsia são denominadas "endoteliose glomerular". A microscopia de luz e eletrônica da endoteliose glomerular mostra inchaço das células endoteliais, perda de fenestrações e oclusão dos lúmens capilares^{13,14}.

As causas de hipertensão na gravidez não relacionadas ao estado de gravidez incluem hipertensão crônica, doença renal crônica, outros distúrbios médicos (por exemplo, feocromocitoma, alguns distúrbios neurológicos, alguns distúrbios endócrinos [por exemplo, hipertireoidismo]) e uso / retirada de alguns medicamentos. A maioria das mulheres grávidas com hipertensão e trombocitopenia e / ou transaminases elevadas tem pré-eclâmpsia com características graves; diagnósticos alternativos a serem considerados incluem síndrome HELLP, fígado gorduroso agudo da gravidez (AFLP), microangiopatia trombótica (por exemplo, púrpura trombocitopênica trombótica [TTP], síndrome hemolítico-urêmica [SHU]), lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide (APS)¹⁴.

As mulheres com pré-eclâmpsia correm um risco maior de complicações médicas ou obstétricas com risco de vida. Em todo o mundo, 10 a 15% das mortes maternas diretas (ou seja, resultantes de complicações obstétricas da gravidez) estão associadas à pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Nos Estados Unidos, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia é uma das quatro principais causas de morte materna, junto com hemorragia, doenças cardiovasculares e tromboembolismo¹⁵. No feto, a pré-eclâmpsia pode causar restrição de crescimento e oligoidrâmnio, bem como parto prematuro com indicação médica ou obstétrica. Como resultado, a morbidade e mortalidade perinatal aumentam, com maior risco em gestações com início de pré-eclâmpsia antes das 34 semanas de gestação^{14,15}.

4. DISCUSSÃO

Em uma revisão sistemática, 4,6% (IC 95% 2,7-8,2) das gestações em todo o mundo foram complicadas por pré-eclâmpsia. A incidência nos Estados Unidos é de aproximadamente 5%. As variações na incidência entre os países refletem, pelo menos em parte, diferenças na distribuição da idade materna e proporção de gestantes nulíparas na população. A pré-eclâmpsia é menos comum antes das 34 semanas de gestação. Em um estudo de base populacional, a incidência antes e depois de 34 semanas foi de 0,3 e 2,7%,

respectivamente¹⁶.

Na diabetes pré-gestacional (RR 3,7, IC 95% 3,1-4,3), esse aumento tem sido relacionado a uma variedade de fatores, como doença renal ou vascular subjacente, obesidade, altos níveis plasmáticos de insulina / resistência à insulina e metabolismo lipídico anormal. Embora a hipertensão crônica (quando definida como pressão arterial $\geq 140 / 90$ mmHg) aumente o risco de pré-eclâmpsia cinco vezes em comparação com mulheres sem esse fator de risco, a hipertensão crônica é incomum em mulheres em idade reprodutiva e, portanto, é responsável por apenas 5 a 10% dos casos de pré-eclâmpsia^{15,16}.

Dados crescentes sugerem que mulheres com definições contemporâneas de hipertensão também apresentam risco aumentado de pré-eclâmpsia¹⁷. Parece haver uma relação dose-resposta entre a pressão arterial e a pré-eclâmpsia que se torna clinicamente significativa quando a pressão arterial atinge o nível elevado (pressão arterial sistólica 120 a 129 mmHg e pressão arterial diastólica < 80 mmHg), aumenta com hipertensão de estágio 1 (sangue sistólico pressão arterial 130 a 139 mmHg e / ou pressão arterial diastólica 80 a 89 mmHg), e aumenta ainda mais com hipertensão estágio 2 (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg)¹⁷.

Algumas doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (RR 1,8, IC 95% 1,5-2,1) e síndrome antifosfolípide (RR 2,8, IC 95% 1,8-4,3), aumentam o risco de desenvolver pré-eclâmpsia^{15,17}. As razões para essa relação não são claras, mas podem incluir vários mecanismos envolvendo inflamação, microangiopatia, aumento da renovação plaquetária e disfunção renal.

No sobrepeso ou obesidade antes da gravidez (índice de massa corporal > 25 kg / m² [RR 2,1, IC 95% 2,0-2,2] e > 30 kg / m² [RR 2,8, IC 95% 2,6-3,1]), o risco de pré-eclâmpsia dobra com cada aumento de 5 a 7 kg/m² no índice de massa corporal antes da gravidez. Essa relação persistiu em estudos que excluíram mulheres com hipertensão crônica, diabetes mellitus, gestações múltiplas ou após ajuste para outros fatores de confusão. Embora o sobrepeso e a obesidade aumentem o risco de pré-eclâmpsia apenas duas a três vezes, o sobrepeso e a obesidade são altamente prevalentes em todo o mundo e, portanto, cumulativamente representam mais de 40% dos casos de pré-eclâmpsia¹⁷. Na doença renal crônica (RR 1,8, IC 95% 1,5-2,1) o risco varia dependendo do grau de redução da taxa de filtração glomerular e da presença ou ausência de hipertensão. Em alguns estudos, cerca de 40 a 60% das mulheres com doença renal crônica avançada (estágios 3, 4, 5) foram diagnosticadas com pré-eclâmpsia na última metade da gravidez¹⁷.

Na gravidez multifetal (RR 2,9, IC 95% 2,6-3,1)¹⁸, em três grandes séries, a pré-eclâmpsia ocorreu em 5% das gestações únicas, 8 a 13% dos gêmeos e 11% das gestações triplas, embora taxas acima de 20% em gestações múltiplas são comumente relatadas em

pequenas séries. Na nuliparidade (RR 2,1, IC 95% 1,9-2,4)¹⁸ não está claro porque o estado nulíparo é consistentemente considerado o fator predisponente mais prevalente para pré-eclâmpsia¹⁸. Uma teoria é que o sistema imunológico de mulheres nulíparas teve exposição limitada aos antígenos paternos, e essa falta de dessensibilização pode desempenhar um papel na patogênese da doença. Dados epidemiológicos apoiam esta teoria: a proteção contra pré-eclâmpsia em gestações subsequentes é reduzida ou eliminada se houver uma mudança na paternidade, mulheres que usam métodos contraceptivos de barreira correm risco aumentado e o risco é reduzido com o aumento da duração da atividade sexual antes da gravidez¹⁸.

Uma história familiar de pré-eclâmpsia em um parente de primeiro grau (RR 2,90, IC 95% 1,70-4,93), sugere um mecanismo hereditário em alguns casos. A ocorrência e a gravidade da doença parecem ser influenciadas principalmente por fatores maternos, mas a contribuição paterna para os genes fetais pode desempenhar um papel na placentação defeituosa e na pré-eclâmpsia subsequente^{14,18}. Uma revisão sistemática estimou que a prevalência de pré-eclâmpsia/eclâmpsia em gestações adolescentes foi de 6,7% e outra não encontrou uma associação entre adolescência e risco de pré-eclâmpsia^{17,18}, mas os resultados não são conclusivos devido à heterogeneidade dos estudos incluídos.

Um terço das pacientes afetadas são nulíparas e a maioria das demais apresentam alto risco para a doença por causa de sobrepeso/obesidade, pré-eclâmpsia prévia, hipertensão crônica, gravidez multifetal, doença renal crônica ou diabetes pré-gestacional¹⁸. Aproximadamente 85% das pacientes afetadas apresentam hipertensão e proteinúria de início recente em ≥ 34 semanas de gestação, às vezes durante o trabalho de parto¹⁹. Aproximadamente 10% desenvolvem esses sinais e sintomas em < 34 semanas de gestação (ou seja, pré-eclâmpsia de início precoce)¹⁹ e raramente tão cedo quanto 20 a 22 semanas. Em aproximadamente 5% dos casos de pré-eclâmpsia, os sinais e sintomas são reconhecidos pela primeira vez no pós-parto (ou seja, pré-eclâmpsia pós-parto), geralmente dentro de 48 horas após o parto.

Os fatores de risco para pré-eclâmpsia pós-parto tardia parecem ser semelhantes aos dos casos típicos de pré-eclâmpsia, e alguns pacientes não apresentam fatores de risco. Em um estudo de coorte retrospectivo incluindo 152 pacientes com pré-eclâmpsia pós-parto tardia, 63,2% não tinham diagnóstico prévio de doença hipertensiva na gravidez atual, enquanto 18,4% tinham pré-eclâmpsia, 9,2% tinham hipertensão crônica, 4,6% tinham hipertensão gestacional e 4,6% tinham pré-eclâmpsia sobreposta sobre hipertensão crônica durante o período periparto¹⁹. Destas pacientes, 14,5% desenvolveram eclâmpsia pós-parto.

Embora alguns estudos e ensaios prospectivos demonstraram que os marcadores angiogênicos têm um alto valor preditivo negativo e, portanto, podem ser úteis para descartar pré-eclâmpsia e reduzir o tempo

para o diagnóstico, o valor do diagnóstico preciso precoce sozinho, sem uma melhora concomitante no resultado materno e / ou neonatal, é questionável. Em uma meta-análise de estudos que examinam o desempenho de sFIT-1, PIGF ou a proporção sFIT-1 / PIGF na previsão de resultados adversos em pacientes com suspeita ou confirmação de pré-eclâmpsia, tanto PIGF quanto a proporção sFit-1/PIGF demonstraram área agrupada sob os valores da curva característica de operação do receptor resumida de 0,68 a 0,87 para prever resultados maternos e perinatais adversos compostos, nascimento prematuro e restrição de crescimento fetal, mas heterogeneidade muito alta da população amostrada juntamente com diferenças na metodologia do estudo, qualidade do estudo¹⁹.

Embora as meta-análises tenham concluído que os níveis de ácido úrico não são um preditor preciso de complicações associadas à pré-eclâmpsia, essa questão permanece controversa devido à inconsistência entre os estudos. Por exemplo, dados de um estudo prospectivo internacional de mulheres admitidas no hospital com pré-eclâmpsia mostraram que o ácido úrico sérico corrigido para a idade gestacional é clinicamente útil na previsão de desfechos perinatais adversos, mas não maternos^{18,19}.

Em alguns estudos acreditam-se que as anormalidades na placenta sejam uma característica crítica da síndrome de pré-eclâmpsia, no entanto, muitos achados são inespecíficos. Em estudos cegos, a prevalência combinada de lesões vilosas em gestações com pré-eclâmpsia e normal foi de 42 e 19%, respectivamente, e a prevalência combinada de lesões vasculares foi de 39 e 10%, respectivamente¹⁹.

5. CONCLUSÃO

Em uma gestante hipertensa, os quatro principais distúrbios hipertensivos relacionados à gravidez são pré-eclâmpsia, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica e hipertensão gestacional. O diagnóstico de pré-eclâmpsia é baseado no novo início de hipertensão e proteinúria ou no novo início de hipertensão e disfunção significativa de órgão-alvo com ou sem proteinúria após 20 semanas de gestação em uma mulher previamente normotensa. A hipertensão grave ou sinais de disfunção significativa de órgão-alvo caracterizam a extremidade grave do espectro da doença.

Vários outros distúrbios podem manifestar alguns ou muitos dos sinais e sintomas da pré-eclâmpsia. As causas da hipertensão incluem hipertensão crônica, doença renal crônica, feocromocitoma e uso ou retirada de alguns medicamentos. A hipertensão com trombocitopenia e / ou transaminases elevadas pode ser causada por esteatose hepática aguda da gravidez, microangiopatia trombótica, lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome antifosfolípida.

Na primeira consulta pré-natal, as mulheres grávidas devem ser avaliadas quanto aos fatores de risco tradicionais para pré-eclâmpsia para identificar aqueles com alto risco de desenvolver a doença. As

mulheres em maior risco são aquelas com história pregressa de pré-eclâmpsia, gestação múltipla, diabetes tipo 1 ou 2, hipertensão crônica, doença renal crônica ou doença autoimune com complicações vasculares potenciais. Os fatores de risco moderados incluem nuliparidade, obesidade e história familiar de pré-eclâmpsia na mãe ou irmã.

O desenvolvimento gradual de hipertensão e proteinúria na última metade da gravidez é geralmente devido à pré-eclâmpsia, particularmente em mulheres nulíparas. Esses achados geralmente se tornam aparentes após 34 semanas de gestação e progridem até o parto, mas algumas mulheres desenvolvem sintomas mais cedo na gestação, durante o parto ou no pós-parto. O parto da placenta sempre resulta na resolução completa dos sinais e sintomas maternos da doença durante um período variável.

As apresentações atípicas da pré-eclâmpsia incluem o início antes das 20 semanas de gestação ou após o segundo dia pós-parto. Alguns pacientes apresentam inicialmente hipertensão gestacional ou proteinúria isolada. Outros apresentam disfunção significativa do órgão-alvo e hipertensão ou proteinúria mínimas ou mesmo ausentes; esses pacientes são normalmente classificados como síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas). As mulheres com pré-eclâmpsia apresentam risco aumentado de eventos com risco de vida, incluindo descolamento prematuro da placenta, lesão renal aguda, hemorragia cerebral, insuficiência ou ruptura hepática, edema pulmonar, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e progressão para eclâmpsia. O feto em gestações com pré-eclâmpsia apresenta risco aumentado de restrição de crescimento e parto prematuro com indicação médica ou obstétrica.

As pacientes com suspeita de pré-eclâmpsia devem fazer um hemograma completo com plaquetas, nível de creatinina, química hepática e determinação da excreção urinária de proteínas. O estado fetal é avaliado concomitantemente ou após o diagnóstico, dependendo do grau de preocupação quando a mãe é avaliada. No mínimo, um teste sem estresse ou perfil biofísico é realizado, se apropriado para a idade gestacional. A ultrassonografia é indicada para avaliar o volume do líquido amniótico e estimar o peso fetal devido ao risco aumentado de oligoidrâmnio e restrição de crescimento fetal. A consulta com o serviço de neurologia é geralmente indicada em mulheres com déficits neurológicos / exame neurológico anormal, que pode incluir sinais e sintomas oculares ou uma cefaleia persistente grave que não responde a doses repetidas de paracetamol e tratamento de rotina inicial da pré-eclâmpsia.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Helewa ME, Burrows RF, Smith J, *et al.* Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ 1997; 157:715.

- [2] Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:1492.
- [3] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, *et al.* Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72:24.
- [4] Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, *et al.* The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4:97.
- [5] Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140:171.
- [6] Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, *et al.* A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:669.
- [7] Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52:873.
- [8] Braun T, Brauer M, Fuchs I, *et al.* Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27:191.
- [9] Bakhru A, Atlas RO. A case of postpartum cerebral angiitis and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:663.
- [10] Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, *et al.* Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *J Perinatol* 2016; 36:25.
- [11] Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1291.
- [12] Parikh P, Blauwet L. Peripartum Cardiomyopathy and Preeclampsia: Overlapping Diseases of Pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:69.
- [13] Jim B, Mehta S, Qipo A, *et al.* A comparison of podocyturia, albuminuria and nephrinuria in predicting the development of preeclampsia: a prospective study. *PLoS One* 2014; 9:e101445.
- [14] Dani R, Mendes GS, Medeiros Jde L, *et al.* Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:292.
- [15] MacKay AP, Berg CJ, Liu X, *et al.* Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999-2005. *Obstet Gynecol* 2011; 118:104.
- [16] Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, *et al.* Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 124:771.
- [17] Sutton EF, Rogan SC, Lopa S, *et al.* Early Pregnancy Blood Pressure Elevations and Risk for Maternal and Neonatal Morbidity. *Obstet Gynecol* 2020; 136:129.
- [18] Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, *et al.* Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
- [19] Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927.