

Marcadores inflamatórios como potenciais preditores da doença hipertensiva na gravidez

Inês Barreira do Couto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Coorientador: Prof. Sara Monteiro Morgado Dias Nunes

maio de 2021

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, pelo apoio, dedicação e disponibilidade na elaboração do trabalho.

À coorientadora, Sara Morgado Nunes, pela imprescindível colaboração na análise estatística.

Aos meus pais, os meus pilares, pelo carinho. Pelo apoio. Pelo olhar construtivo e crítico. Por terem feito de mim quem sou hoje.

À minha irmã, pela ajuda e cumplicidade.

Ao João, por ter escolhido entrar nesta aventura comigo. Pelo apoio em todas as fases. Por me apressar quando achava que não tinha pressa. Por querer sempre o melhor para mim.

À Inês e à Catarina, pela amizade e entreajuda.

Aos meus amigos, por terem feito da Covilhã uma casa longe de casa.

Prefácio

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.”*

Fernando Pessoa

Resumo

Introdução: As doenças hipertensivas da gravidez complicam até 10% das gestações, sendo a principal causa de morbimortalidade materno-fetal no mundo desenvolvido, quer por restrição do crescimento intrauterino quer pelas complicações secundárias à prematuridade. Este grupo heterogéneo de distúrbios inclui a hipertensão crónica, hipertensão gestacional (HG), pré-eclâmpsia (PE) e eclâmpsia. Dada a alta prevalência e complicações associadas, a identificação das grávidas em risco é crucial para uma vigilância intensiva e instituição de medidas profiláticas. Sendo a gravidez um estado de *stress* inflamatório controlado, alguns marcadores inflamatórios têm sido, recentemente, associados ao desenvolvimento de patologias obstétricas. Contudo, o papel da inflamação na HG e PE permanece pouco estudado.

Objetivos: Este estudo pretende investigar as complicações materno-fetais associadas à HG e à PE e estudar o valor dos marcadores inflamatórios como fatores preditores destes distúrbios, numa fase inicial da gravidez.

Métodos: Estudo transversal, retrospectivo, de todas as primigestas cujo parto ocorreu no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, desde janeiro de 2015 a dezembro de 2019. Foram excluídas grávidas com doença prévia ou ausência de informação sobre a gravidez. Com recurso aos processos clínicos, foram obtidos os valores do hemograma completo do primeiro trimestre e informação referente à evolução da gravidez. Calculou-se o rácio neutrófilos-linfócitos (NLR), rácio plaquetas-linfócitos (PLR), rácio neutrófilos-plaquetas (NPR) e o índice inflamatório sistémico (SII). O grupo controlo de normotensas (n=514) foi comparado ao grupo de grávidas com HG isolada (n=20) e ao grupo de grávidas com PE (n=15). A análise estatística foi efetuada com recurso ao software SPSS 25.0, ao nível de significância de 0,05.

Resultados: Em 6,4% (n=35) das grávidas foi documentada doença hipertensiva. A HG isolada ocorreu em 3,6% (n=20) das grávidas e a PE em 2,7% (n=15) e associaram-se, de forma independente, a piores *outcomes* materno-fetais. No grupo de grávidas com HG, o valor dos leucócitos (P=0,02) e neutrófilos (P=0,01) foi significativamente maior, assim como o NPR (P=0,04). No grupo com PE, os leucócitos (P=0,005), neutrófilos (P=0,004), NLR (P=0,04) e SII (P=0,02) mostraram-se significativamente mais elevados. Não foi encontrada associação significativa entre o PLR e o desenvolvimento de HG ou PE.

Conclusões: Índices inflamatórios elevados estão significativamente associados ao desenvolvimento de HG e PE e podem ser marcadores úteis, com bom custo-benefício, para identificar, precocemente, mulheres de alto risco. São, no entanto, necessários estudos com maior robustez científica para verificar estas correlações.

Palavras-chave

Gravidez de alto risco;doenças hipertensivas da gravidez;hipertensão gestacional;pré-eclâmpsia;marcadores inflamatórios.

Abstract

Introduction: Hypertensive disorders of pregnancy complicate up to 10% of pregnancies, being the leading cause of maternal-fetal morbimortality in the developed world, due to either intrauterine growth restriction or complications secondary to prematurity. This heterogeneous group of disorders includes chronic hypertension, gestational hypertension (GH), pre-eclampsia (PE), and eclampsia. Given the high prevalence and complications associated, identifying women at risk is crucial for intensive surveillance and prophylactic interventions. Being pregnancy a state of controlled inflammatory stress, some inflammatory markers have recently been correlated with obstetric pathologies. However, the role of inflammation in GH and PE remains little explored.

Objectives: This study aims to investigate the adverse maternal-fetal outcomes of GH and PE and study the value of inflammatory markers in predicting these disorders at early stages.

Methods: Retrospective, cross-sectional, study of all primigravidas given birth at University Hospital Centre of Cova da Beira, from January 2015 until December 2019. Women with pre-pregnancy diseases or missing information were excluded. First-trimester complete blood count results, routine blood pressure and perinatal outcomes were assessed through hospital records. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-platelet ratio (NPR) and systemic immune-inflammation index (SII) were calculated. Normotensive controls (n=514) were compared to isolated GH cases (n=20) and PE cases (n=15). Statistical analysis was performed using SPSS 25.0 software, with a significance level of 0,05.

Results: Hypertensive disorders were documented in 6,4% (n=35) of all pregnancies. GH occurred in 3,6% (n=20) of pregnancies and PE in 2,7% (n=15) and both were independently associated with adverse maternal-fetal outcomes. Leukocytes (P=0.02) and neutrophils (P=0.01) were significantly increased in the GH group, as well as NPR (P=0.04). In the PE group, leukocytes (P=0,005), neutrophils (P=0,004), NLR (P=0.04) and SII (P=0.02) were significantly higher. No statistically significant difference was found between PLR and the development of GH or PE.

Conclusions: Higher inflammatory indices were associated with both GH and PE and might be useful, cost-effective, markers for early identification of higher-risk women. Nonetheless, more robust studies are needed to assure these correlations.

Keywords

High-risk pregnancy;hypertensive disorders of pregnancy;gestational hypertension;pre-eclampsia;inflammatory markers.

Índice

Introdução	1
Materiais e métodos	5
Tipo de Estudo.....	5
População em Estudo	5
Recolha de dados.....	6
Descrição das Variáveis	6
Análise Estatística	7
Considerações éticas.....	7
Resultados	9
Caracterização sociodemográfica	9
Parâmetros gestacionais.....	11
Parâmetros analíticos	13
Marcadores inflamatórios	14
Parâmetros relativos ao parto	15
Caracterização dos recém-nascidos.....	16
Discussão	19
Limitações do Estudo	19
Discussão de resultados.....	19
Linhas futuras de investigação	21
Conclusões.....	23
Referências	25
Apêndice.....	27
Apêndice I – Doenças prévias à gravidez nas grávidas excluídas do estudo	27
Anexos	29
Anexo I – Parecer da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior.....	29
Anexo II – Certificado de apresentação na forma de Comunicação Oral no <i>37th Congress of The Fetus as a Patient Society and the 1st Congress of Young Scientists of International Academy of Perinatal Medicine</i>	30

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção da amostra.....	5
Figura 2 – Formação dos grupos em estudo (G-NHG, G-HG e G-PE).....	6
Figura 3 – Distribuição das grávidas de acordo com a faixa etária.....	10
Figura 4 – Distribuição das grávidas de acordo com o IMC.....	10
Figura 5 – Comparação da evolução ponderal gestacional entre grupos.....	11
Figura 6 – Evolução da TAS e da TAD (mmHg) nas grávidas normotensas e com patologia hipertensiva.....	11
Figura 7 – Distribuição dos casos de PE de acordo com a IG de documentação da HG.....	12
Figura 8 – Comparação da apresentação fetal entre grupos.....	16
Figura 9 – Comparação do tipo de parto entre grupos.....	16
Figura 10 – Distribuição do Índice de Apgar ao 1º minuto entre RN.....	18
Figura 11 – Distribuição do Índice de Apgar ao 5º minuto entre RN.....	18

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação das doenças hipertensivas da gravidez segundo a ESC/ESH, o ACOG e a ISSHP.....	1
Tabela 2 – Fatores de risco para pré-eclâmpsia.....	2
Tabela 3 – Caracterização sociodemográfica da amostra em estudo.....	9
Tabela 4 – Comparação do aumento ponderal gestacional entre grupos.....	11
Tabela 5 – Distribuição dos casos de PE de acordo com a IG de início de HG.....	12
Tabela 6 – Comparação dos parâmetros analíticos entre G-NHG e G-HG.....	13
Tabela 7 – Comparação dos parâmetros analíticos entre G-NHG e G-PE.....	13
Tabela 8 – Comparação dos marcadores inflamatórios entre G-NHG e G-HG.....	14
Tabela 9 – Comparação dos marcadores inflamatórios entre G-NHG e G-PE.....	14
Tabela 10 – Comparação da idade gestacional ao parto entre grupos.....	15
Tabela 11 – Comparação da apresentação fetal e tipo de parto entre grupos.....	15
Tabela 12 – Comparação do sexo dos recém-nascidos entre grupos.....	16
Tabela 13 – Diferenças entre grupos para a biometria fetal ao nascimento.....	17
Tabela 14 – Diferenças entre RN dos três grupos no que concerne ao Índice de Apgar.....	17
Tabela 15 – Distribuição dos RN dos três grupos para a classificação do Apgar ao 5º minuto.....	17

Lista de Acrónimos

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AP	Antecedentes Pessoais
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
DHG	Doenças Hipertensivas da Gravidez
ESC/ESH	<i>European Society of Cardiology/European Society of Hypertension</i>
G-HG	Grávidas com Hipertensão Gestacional
G-NHG	Grávidas Normotensas
G-PE	Grávidas com Pré-Eclâmpsia
HG	Hipertensão Gestacional
HTA	Hipertensão Arterial
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
NLR	Rácio Neutrófilos-Linfócitos
NPR	Rácio Neutrófilos-Plaquetas
PE	Pré-Eclâmpsia
PLR	Rácio Plaquetas-Linfócitos
RN	Recém-Nascidos
SII	Índice Inflamatório Sistémico
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TAD	Tensão Arterial Diastólica
TAS	Tensão Arterial Sistólica
VGM	Volume Globular Médio

Introdução

As doenças hipertensivas da gravidez (DHG) afetam até 10% das gestações, permanecendo uma das principais causas de morbimortalidade materno-fetal e neonatal a nível mundial.¹

A hipertensão na gravidez define-se pela elevação, em consulta, da TAS ≥ 140 mmHg e/ou TAD ≥ 90 mmHg. Classifica-se em hipertensão ligeira (TAS 140-159 e TAD 90-109 mmHg) ou severa (TAS ≥ 160 e/ou TAD ≥ 110 mmHg), contrastando com a classificação convencional de hipertensão.¹

As DHG são um grupo heterogéneo de distúrbios, com diferentes formas de apresentação, cuja classificação depende do momento em que a hipertensão é documentada, e da sua persistência, ou não, após o parto. A nomenclatura das DHG não é consensual, verificando-se, globalmente, divergências na sua classificação (Tabela 1).²

Tabela 1 – Classificação das doenças hipertensivas da gravidez segundo a ESC/ESH, o ACOG e a ISSHP.

Classificação segundo as últimas recomendações da ESC/ESH¹

- 1. Hipertensão pré-existente** – hipertensão prévia à gravidez ou documentada antes das 20 semanas de gestação. Persiste, geralmente, mais de 6 semanas após o parto;
- 2. Hipertensão gestacional** – hipertensão documentada após 20 semanas de gestação;
- 3. Pré-eclâmpsia** – hipertensão gestacional com proteinúria significativa (rácio albumina-creatinina ≥ 30 mg/mmol ou proteinúria $> 0,3$ g/24 h). Deve-se suspeitar de pré-eclâmpsia quando a hipertensão *de novo* se associa a cefaleia, distúrbios visuais, alterações analíticas (alteração da função hepática, trombocitopenia, ...) ou dor abdominal;
- 4. Hipertensão pré-existente mais hipertensão gestacional sobreposta com proteinúria;**
- 5. Hipertensão pré-natal não classificável** – quando a tensão arterial é registada, pela primeira vez, após as 20 semanas de gestação, não sendo claro se a hipertensão era pré-existente.

Classificação segundo as últimas recomendações do ACOG³

- 1. Pré-eclâmpsia** – hipertensão *de novo*, após as 20 semanas de gestação, numa mulher previamente normotensa, associada a uma das duas condições:
 - a) Proteinúria ($\geq 0,3$ g/24 h);
 - b) Trombocitopenia, alteração da função hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, distúrbios visuais ou distúrbios neurológicos *de novo*, na ausência de proteinúria;
- 2. Hipertensão crónica** – hipertensão prévia ou documentada antes das 20 semanas de gestação;
- 3. Hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta;**
- 4. Hipertensão gestacional** – hipertensão após as 20 semanas de gestação, na ausência de proteinúria e das alterações sistémicas associadas à pré-eclâmpsia.

Classificação segundo as últimas recomendações da ISSHP²

- Hipertensão diagnosticada antes da gravidez ou até às 20 semanas de gestação:
 1. **Hipertensão crónica;**
 2. **Hipertensão da bata branca;**
 3. **Hipertensão mascarada.**
- Hipertensão que surge *de novo* após as 20 semanas de gestação:
 1. **Hipertensão gestacional transitória** – hipertensão que resolve sem tratamento;
 2. **Hipertensão gestacional** – hipertensão sem proteinúria, alterações bioquímicas ou hematológicas;
 3. **Pré-eclâmpsia:** hipertensão associada a proteinúria ($\geq 0,3$ g/24 h) e/ou lesão renal aguda, disfunção hepática, alterações neurológicas, hematológicas ou disfunção uteroplacentária. Pode ser:
 - a) *De novo*;
 - b) Sobreposta a hipertensão crónica.

Face aos riscos acrescidos, a presença destes distúrbios constitui critério de referenciação da grávida para Consulta de Alto Risco Obstétrico.⁴

A hipertensão gestacional (HG) tem, geralmente, bom prognóstico, não comprometendo o crescimento fetal. Contudo, cerca de 25% das gestantes progridem para pré-eclâmpsia (PE). Este risco é maior na HG precoce, antes das 34 semanas de gestação.^{2,5}

A PE é um distúrbio complexo, associado a um risco materno-fetal consideravelmente superior ao da HG, podendo causar deterioração clínica rápida e súbita.² Com uma prevalência estimada entre 2–8%,⁶ é responsável, anualmente, por mais de 500000 mortes fetais e neonatais e 70000 mortes maternas.² A documentação de proteinúria não é, atualmente, necessária ao diagnóstico.^{2,7} Pode ser reconhecida, pela primeira vez, intraparto ou no pós-parto precoce.²

Vários fatores de risco estão implicados no desenvolvimento de PE.⁸ Segundo as últimas recomendações da ESC/ESH, mulheres com risco moderado a alto (Tabela 2) devem iniciar aspirina em baixa dose (100–150 mg/dia) a partir da 12^a semana de gestação.¹

Tabela 2 – Fatores de risco para pré-eclâmpsia.¹

Fatores de alto risco	Fatores de risco moderado
<ul style="list-style-type: none"> • História prévia de DHG; • Doença renal crónica; • Doença autoimune; • Diabetes mellitus tipo 1 ou 2; • HTA crónica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeira gestação; • Idade ≥ 40 anos; • Intervalo entre a última gravidez > 10 anos; • IMC ≥ 35 kg/m²; • História familiar de PE; • Gravidez múltipla.

A HG e a PE associam-se, de forma independente, a maior morbimortalidade materno-fetal e neonatal.⁸ Os riscos maternos incluem descolamento prematuro da placenta, enfarte, falência multiorgânica e coagulação intravascular disseminada. No feto, a PE associa-se, frequentemente, a insuficiência placentária com restrição do crescimento intrauterino e a prematuridade.⁹ Nos países desenvolvidos, até 16% das mortes maternas são atribuíveis às DHG.¹⁰

A maioria das complicações associadas às DHG evitar-se-iam com cuidados de saúde atempados e efetivos.¹¹ Um dos desafios da obstetrícia moderna é, portanto, a identificação precoce das grávidas em maior risco, que beneficiariam de vigilância pré-natal apertada e medidas profiláticas.

Sendo a gravidez um estado de *stress* inflamatório controlado,¹² através do qual os órgãos respondem à panóplia de insultos a que são sujeitos, desregulações imunoinflamatórias podem traduzir-se numa intensificação da cascata inflamatória e explicar determinadas complicações materno-fetais.¹³ Sustentados por esta base teórica, estudos recentes têm explorado a influência do estado inflamatório sistémico no desenvolvimento de certas patologias obstétricas. O papel da inflamação nas DHG permanece, contudo, pouco explorado.

Os biomarcadores inflamatórios, calculados através de relações entre componentes sanguíneos, permitem estimar o estado inflamatório sistémico.^{14,15} A sua utilidade como fatores preditivos e prognósticos está documentada para diversas patologias.¹⁴⁻¹⁷ Os mais consistentes na literatura são o rácio neutrófilos-linfócitos (NLR), rácio plaquetas-linfócitos (PLR), rácio neutrófilos-plaquetas (NPR) e o índice inflamatório sistémico (SII), obtido pela fórmula $plaquetas \times neutrófilos \div linfócitos$.¹⁷ A grande vantagem destes marcadores é a facilidade de cálculo e ampla disponibilidade.¹⁴ São, no entanto, afetados por uma vasta gama de condições inflamatórias.

O hemograma completo do primeiro trimestre, dado o baixo custo e realização, por rotina, a todas as grávidas em fase inicial da gravidez, afigura-se o meio ideal para cálculo destes marcadores.

Este trabalho pretende determinar a prevalência e complicações materno-fetais associadas à HG e PE nas grávidas no CHUCB, comparando-as com o descrito na literatura. Como objetivo central, pretende-se explorar a utilidade dos marcadores inflamatórios como fatores preditores destes distúrbios em fase precoce da gravidez.

Materiais e métodos

Tipo de Estudo

Estudo observacional analítico, transversal, retrospectivo. Os dados foram recolhidos em momento único, sem seguimento dos casos.

População em Estudo

Foram incluídas no estudo todas as grávidas com parto de nado-vivo, e respetivos recém-nascidos (RN), no CHUCB, no período compreendido entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019. De acordo com o Livro de Partos, ocorreram 2558 partos no CHUCB neste período.

A seleção da amostra apresenta-se na Figura 1. Os fatores de exclusão aplicados foram as grávidas com gestação prévia, gravidez múltipla, ausência de informação no processo clínico e doenças prévias à gestação (Apêndice I), totalizando 2009 exclusões. No estudo foram, assim, incluídas 549 grávidas e respetivos RN.

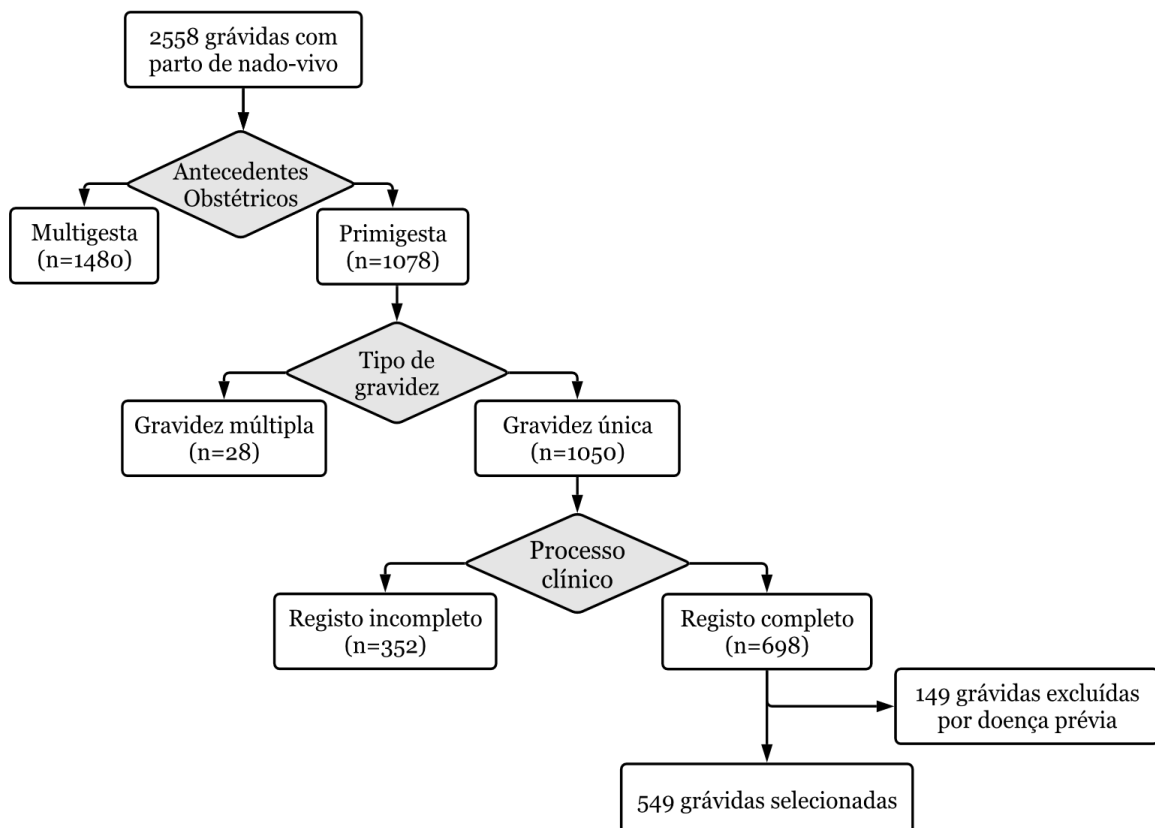


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção da amostra.

As 514 grávidas normotensas (G-NHG) constituíram o grupo de controlo, posteriormente comparado ao grupo de 20 grávidas que desenvolveu HG isolada (G-HG) e ao grupo de 15 grávidas em que foi documentada PE (G-PE), conforme a Figura 2.

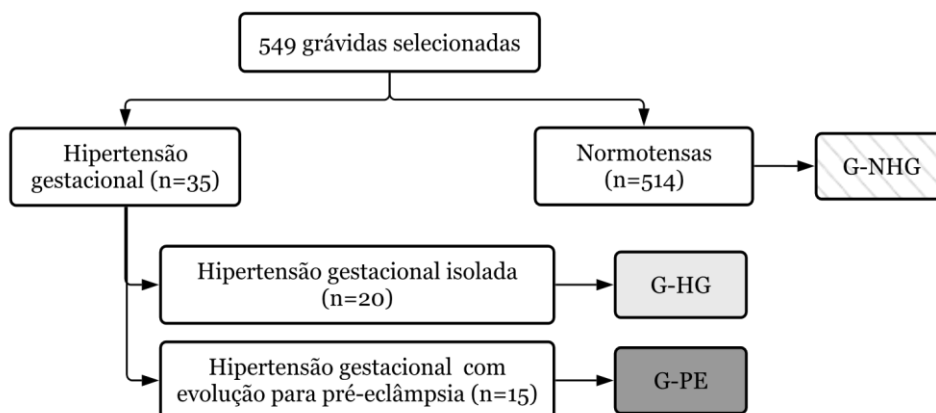


Figura 2 – Formação dos grupos em estudo (G-NHG, G-HG e G-PE).

Recolha de dados

Este estudo teve início com a pesquisa de bibliografia científica publicada nos últimos 10 anos, na PubMed, através das palavras-chave: “gravidez de alto risco”, “doenças hipertensivas da gravidez”, “hipertensão gestacional”, “pré-eclâmpsia” e “marcadores inflamatórios”. Esta pesquisa foi, posteriormente, complementada pela leitura de outros artigos recomendados em revisões bibliográficas.

A recolha de dados foi realizada através da consulta do Livro de Partos do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher do CHUCB referente aos cinco anos decorridos desde 2015 a 2019, que inclui o processo clínico de todas grávidas cujo parto ocorreu nesse período.

Seguidamente, com recurso ao SClínico, analisaram-se os processos clínicos das grávidas e respetivos RN, obtendo-se informação relativa às variáveis em estudo. Após esta etapa, foi possível formular os três grupos.

Descrição das Variáveis

Foram analisadas diversas variáveis materno-fetais, referentes à fase pré-natal, à gravidez e ao parto.

As variáveis maternas definidas para o estudo podem agrupar-se em cinco conjuntos:

1. Parâmetros sociodemográficos: idade à data da consulta do 1º trimestre; peso e altura, com cálculo do índice de massa corporal (IMC) e hábitos tabágicos (fumadoras e ex-fumadoras);

2. Parâmetros gestacionais: tensão arterial; hipertensão gestacional (HG), pré-eclâmpsia (PE); eclâmpsia e aumento ponderal gestacional;
3. Parâmetros analíticos: hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas e volume globular médio (VGM);
4. Marcadores inflamatórios: rácio neutrófilos-linfócitos (NLR), rácio neutrófilos-plaquetas (NPR), rácio plaquetas-linfócitos (PLR) e índice inflamatório sistémico (SII);
5. Parâmetros relativos ao parto: idade gestacional ao parto; tipo de parto (eutócico, cesariana ou instrumentado) e apresentação fetal (cefálica, pélvica ou transversa).

Em relação ao RN, foram analisadas as seguintes variáveis:

1. Sexo;
2. Biometria fetal à nascença: peso, comprimento fetal (CF) e perímetro cefálico (PC);
3. Índice de Apgar ao 1^o e 5^o minuto.

Análise Estatística

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso ao software IBM SPSS Statistics (versão 25.0).

Para a caracterização da amostra, realizou-se, em primeira instância, uma análise descritiva, com cálculo da frequência absoluta e relativa para variáveis qualitativas, e de medidas de tendência central – média e desvio padrão – para variáveis quantitativas.

De seguida, recorreu-se a métodos da inferência estatística para averiguar a existência de diferenças significativas entre grupos. Para variáveis qualitativas, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado (χ^2) ou, alternativamente, o teste exato de *Fisher*. Por outro lado, para variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de *Mann-Whitney*. As variáveis foram avaliadas ao nível de significância de 0,05, considerando-se, assim, que as diferenças entre os valores observados e os esperados foram significativas quando o *P-value* obtido foi inferior a 0,05.

Considerações éticas

Para a prossecução deste estudo, foi obtida autorização do presidente do Conselho de Administração do CHUCB, do diretor do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher e da Comissão de Ética, tendo sido obtida aprovação (Anexo I). Assumiu-se o compromisso de destruir a base de dados construída, respeitar o direito à privacidade e confidencialidade e utilizar os dados de forma anónima, exclusivamente para fins de investigação.

Resultados

Caracterização sociodemográfica

As principais variáveis sociodemográficas, que caracterizam a amostra em estudo, encontram-se resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 – Caracterização sociodemográfica da amostra em estudo.

Idade (anos)	G-NHG		G-HG			G-PE		
	N	%	N	%	P-value	N	%	P-value
< 18	10	1,9	0	0,0		0	0,0	
[18;35[442	86,0	17	85,0	0,20 ^a	11	73,3	0,03 ^a
≥ 35	62	12,1	3	10,1		4	26,6	
IMC (kg/m²)								
< 18,5 ^A	16	5,2	0	0,0		0	0,0	
[18,5;25,0] ^B	203	65,9	4	30,8	0,01 ^a	5	83,3	0,65 ^a
[25,0;30,0] ^C	59	19,2	3	23,1		1	16,7	
≥ 30 ^D	30	9,7	6	46,1		0	0,0	
Hábitos tabágicos								
Não fumadora	504	93,5	20	6,5	1,00 ^b	15	100,0	1,00 ^b
Fumadora/ex-fumadora	10	100,0	0	0,0		0	0,0	

N – frequência absoluta; % – frequência relativa; ^a Teste de *Mann-Whitney*; ^b Teste exato de *Fisher*.

^A baixo peso; ^B peso normal; ^C excesso de peso; ^D obesidade, segundo a classificação da OMS.¹⁸

A amostra foi dividida em 3 faixas etárias: a primeira engloba as grávidas com idade inferior a 18 anos, a segunda as grávidas dos 18 aos 35 anos e a última aquelas com idade igual ou superior a 35 anos. A idade média da amostra é $29,4 \pm 5,0$ anos, sendo a idade mínima 14 anos e a idade máxima 46 anos. Na análise por faixa etária, 1,8% eram mães adolescentes (<18 anos) e 12,6% tinham pelo menos 35 anos de idade, totalizando 14,4% das grávidas (n=79) em idades de risco. A ocorrência de PE mostrou-se significativamente associada à idade materna mais avançada (P=0,03). Para a HG, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas.

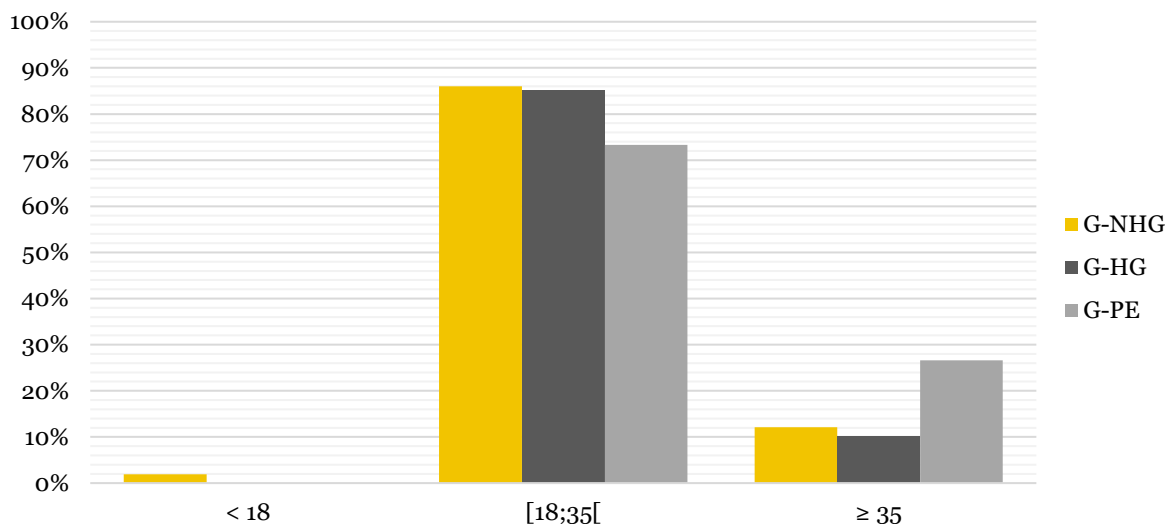


Figura 3 – Distribuição das grávidas de acordo com a faixa etária.

Quanto ao IMC, foram obtidos dados referentes a 327 grávidas, sendo que, em 175, esta informação não constava no processo clínico. O IMC médio na amostra foi de $23,97 \pm 4,33$ kg/m², com um IMC mínimo de 15,81 kg/m² e um IMC máximo de 42,10 kg/m². Do total de grávidas analisadas, apenas 11,0% tinham obesidade e 19,3% excesso de peso, o que significa que menos de um terço das grávidas se encontra em situação peso excessivo. O IMC médio foi significativamente superior no grupo G-HG, em relação ao grupo G-NHG ($27,25 \pm 6,16$ vs. $23,77 \pm 4,12$, $P=0,01$). A ocorrência de PE não se mostrou associada ao IMC.

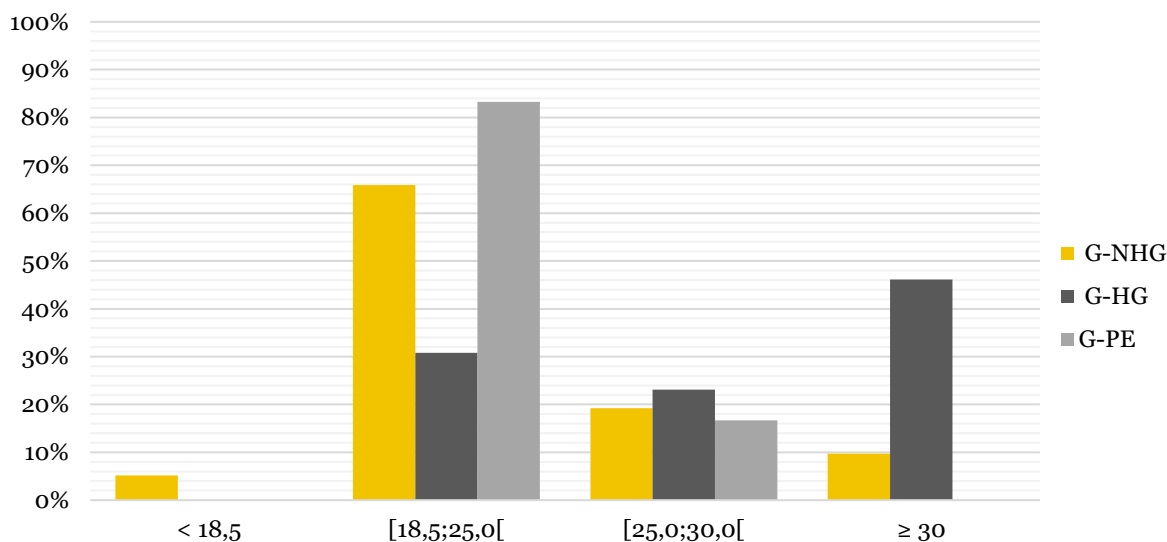


Figura 4 – Distribuição das grávidas de acordo com o IMC.

Em relação aos hábitos tabágicos, apenas 1,8% das grávidas referiu ser fumadora ou ex-fumadora. Esta variável não mostrou associação significativa com o desenvolvimento de HG ou de PE.

Parâmetros gestacionais

No que toca ao aumento ponderal gestacional, apenas foi obtida informação referente a 479 grávidas. Não houve diferenças significativas entre grupos (Tabela 4). A Figura 5 representa a evolução ponderal ao longo da gravidez, com base no peso médio ao 1º trimestre.

Tabela 4 – Comparação do aumento ponderal gestacional entre grupos.

	Aumento ponderal gestacional			
	Mínimo	Máximo	Média ± DP	P-value
G-NHG	-6,0	29,0	10,79 ± 4,54	
G-HG	-5,5	17,0	9,89 ± 5,40	P=0,62 ^a
G-PE	4,0	20,5	12,00 ± 4,56	P=0,32 ^a

DP – desvio padrão; ^a Teste de *Mann-Whitney*

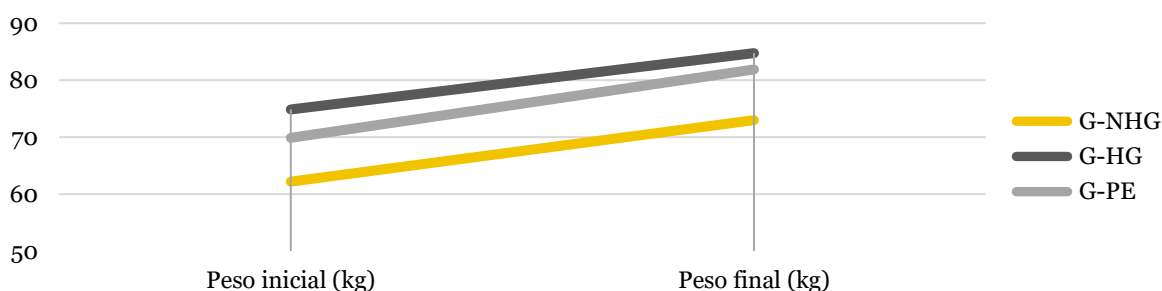


Figura 5 – Comparação da evolução ponderal gestacional entre grupos.

A evolução da TAS e TAD ao longo da gravidez está representada na Figura 6. Nas grávidas normotensas, a tensão arterial média (TAM) foi de 93,8 mmHg no 1º trimestre, 93,3 mmHg no 2º e 96,0 mmHg no 3º trimestre. Nas grávidas com doença hipertensiva, a TAM foi de 101,1 mmHg no 1º trimestre, 104,0 mmHg no 2º trimestre e 115,5 mmHg no 3º trimestre.

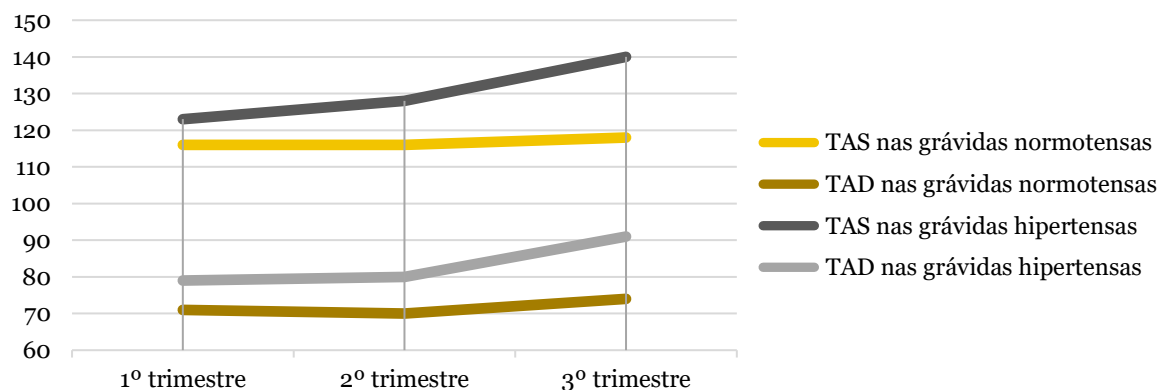


Figura 6 – Evolução da TAS e da TAD (mmHg) nas grávidas normotensas e com patologia hipertensiva.

Na amostra analisada, foram documentados 35 casos de HG, correspondendo a 6,4% das grávidas em estudo. Destes, 4 casos ocorreram antes das 34 semanas de gestação, com maior risco de evolução para PE, e 31 casos a partir 34 semanas, inclusive. A idade gestacional (IG) média de documentação de HG foi às 36 semanas + 3 dias. A mediana situou-se nas 36 semanas + 6 dias.

A PE complicou 2,7% (n=15) das gestações em estudo. Não foram documentados casos de PE sem diagnóstico de HG prévio. De entre as grávidas com HG, 42,9% evoluíram para PE. A Tabela 5 e a Figura 7 mostram a distribuição dos casos de PE de acordo com a IG em que foi documentada HG. Do total de casos de PE, 13,3% (n=2) ocorreram antes das 34 semanas de gestação e 86,7% (n=13) a partir das 34 semanas de gestação.

Tabela 5 – Distribuição dos casos de PE de acordo com a IG de início de HG.

		IG de início da HG			Total
		< 34 semanas	≥ 34 semanas		
PE	Sim	N	2	13	15
		%	50,0	41,9	42,9%
	Não	N	2	18	20
		%	50,0	58,1	57,1
Total	N	4	31	35	
	%	11,4	88,6	100,0	

N – frequência absoluta; % – frequência relativa.

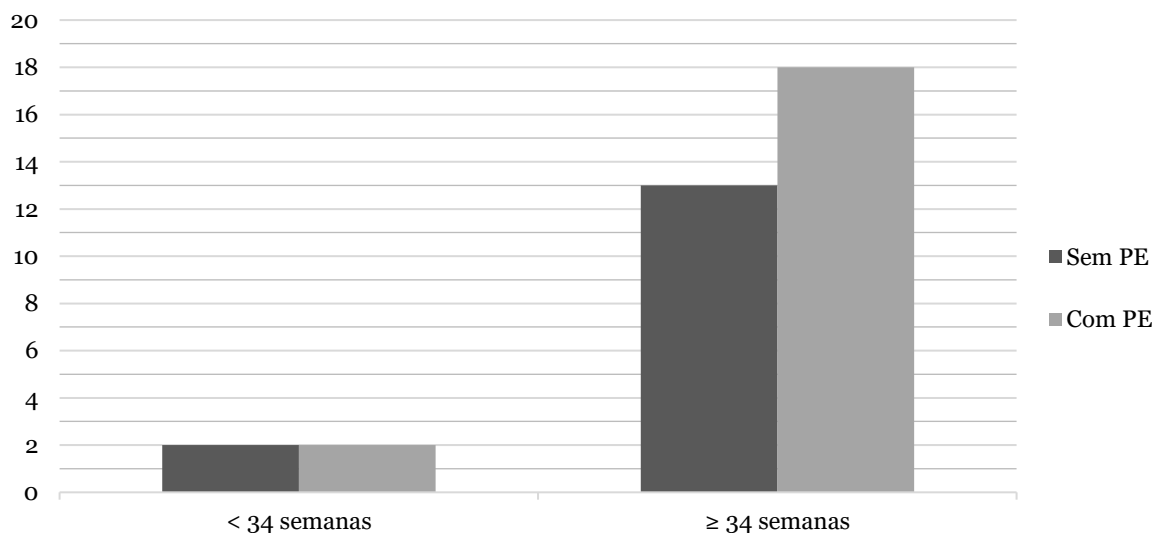


Figura 7 – Distribuição dos casos de PE de acordo com a IG de documentação da HG.

Não foram documentados casos de eclâmpsia nas grávidas da amostra em estudo.

Parâmetros analíticos

A análise comparativa dos parâmetros analíticos do hemograma do 1º trimestre entre o grupo de G-NHG e o de G-HG encontra-se resumida na Tabela 6. O valor dos leucócitos e dos neutrófilos foi significativamente superior nas G-HG ($P=0,02$ e $P=0,01$, respetivamente). As restantes variáveis não se associaram à ocorrência de HG.

Tabela 6 – Comparação dos parâmetros analíticos entre G-NHG e G-HG.

	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	P-value
Hemoglobina	G-NHG	7,7	15,3	13,04 ± 0,87	0,22 ^a
	G-HG	11,5	14,3	13,21 ± 0,66	
Leucócitos	G-NHG	4,3	88,8	8,66 ± 4,06	0,02 ^a
	G-HG	6,5	16,1	9,383 ± 2,02	
Neutrófilos	G-NHG	2,0	13,1	5,41 ± 1,60	0,01 ^a
	G-HG	3,9	12,6	6,226 ± 1,82	
Linfócitos	G-NHG	0,9	10,1	2,33 ± 0,71	0,53 ^a
	G-HG	1,2	3,2	2,332 ± 0,57	
Plaquetas	G-NHG	92	548	224,77 ± 52,09	0,62 ^a
	G-HG	136	348	230,20 ± 55,36	
Volume globular médio (VGM)	G-NHG	61,5	107,1	89,36 ± 4,26	0,29 ^a
	G-HG	78,8	96,4	88,60 ± 4,11	

DP – desvio padrão; ^a Teste de *Mann-Whitney*.

A comparação dos parâmetros analíticos do hemograma do 1º trimestre entre as G-NHG e as G-PE encontra-se resumida na Tabela 7. Os leucócitos e os neutrófilos mostraram-se significativamente mais elevados nas G-PE ($P=0,005$ e $P=0,004$, respetivamente). Para as restantes variáveis, não se apuraram diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela 7 – Comparação dos parâmetros analíticos entre G-NHG e G-PE.

	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	P-value
Hemoglobina	G-NHG	7,7	15,3	13,04 ± 0,87	0,88 ^a
	G-PE	11,9	13,9	13,11 ± 0,50	
Leucócitos	G-NHG	4,3	17,6	8,66 ± 4,06	0,005 ^a
	G-PE	7,0	16,1	10,23 ± 2,45	
Neutrófilos	G-NHG	2,0	13,1	5,41 ± 1,60	0,004 ^a
	G-PE	4,1	12,6	6,99 ± 2,22	
Linfócitos	G-NHG	0,9	10,1	2,33 ± 0,71	0,49 ^a
	G-PE	1,4	3,2	2,39 ± 0,63	
Plaquetas	G-NHG	92	548	224,77 ± 52,09	0,27 ^a
	G-PE	165	348	240,93 ± 57,15	
VGM	G-NHG	61,5	107,1	89,36 ± 4,26	0,71 ^a
	G-PE	82,8	96,4	89,05 ± 3,96	

DP – desvio padrão; ^a Teste de *Mann-Whitney*.

Marcadores inflamatórios

As diferenças no valor dos marcadores inflamatórios entre G-NHG e G-HG encontram-se representadas na Tabela 8. Pode apurar-se um aumento significativo do NPR no grupo de G-HG, comparativamente ao grupo de G-NHG ($P=0,04$). Os restantes marcadores inflamatórios não mostraram associação significativa com a ocorrência de HG.

Tabela 8 – Comparação dos marcadores inflamatórios entre G-NHG e G-HG.

	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± Desvio padrão	P-value
NLR	G-NHG	0,74	8,00	2,45 ± 0,85	0,06 ^a
	G-HG	1,46	4,33	2,82 ± 1,02	
NPR	G-NHG	0,01	0,07	0,02 ± 0,01	0,04 ^a
	G-HG	0,01	0,05	0,03 ± 0,01	
PLR	G-NHG	21,49	218,46	102,29 ± 30,93	0,66 ^a
	G-HG	67,69	213,33	104,12 ± 37,74	
SII	G-NHG	163,00	1728,00	551,18 ± 230,52	0,08 ^a
	G-HG	200,12	975,00	652,00 ± 295,68	

^aTeste de *Mann-Whitney*.

A Tabela 9 compara o valor dos marcadores inflamatórios séricos entre G-NHG e G-PE. O NLR e o SII mostraram-se significativamente mais elevados no grupo de G-PE ($P=0,04$ e $P=0,02$, respetivamente). Os restantes marcadores inflamatórios não se mostraram associados à ocorrência de PE.

Tabela 9 – Comparação dos marcadores inflamatórios entre G-NHG e G-PE.

	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± Desvio padrão	P-value
NLR	G-NHG	0,74	8,00	2,45 ± 0,84	0,04 ^a
	G-PE	1,65	5,11	3,12 ± 1,21	
NPR	G-NHG	0,01	0,07	0,02 ± 0,01	0,06 ^a
	G-PE	0,2	0,06	0,03 ± 0,01	
PLR	G-NHG	21,49	218,46	102,26 ± 30,93	0,88 ^a
	G-PE	66,79	220,77	107,38 ± 40,12	
SII	G-NHG	163,00	1728,00	551,18 ± 230,52	0,02 ^a
	G-PE	163,00	846,72	758,03 ± 349,93	

^aTeste de *Mann-Whitney*.

Parâmetros relativos ao parto

A Tabela 10 compara a IG à data do parto entre grupos. A IG ao parto mostrou-se significativamente inferior no grupo de G-HG ($P=0,001$) e no grupo de G-PE ($P<0,001$) relativamente ao grupo de controlo. No grupo de G-PE, um terço dos partos ocorreram antes das 37 semanas de gestação.

Tabela 10 – Comparação da idade gestacional ao parto entre grupos.

	Idade gestacional (semanas)			
	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana
G-NHG	31	41	39,01 ± 1,51	39,00
G-HG	36	40	38,75 ± 0,93	38,00
G-PE	34	41	37,27 ± 1,94	37,00

DP – desvio padrão.

A informação sobre a apresentação fetal não se encontrava documentada em 15 processos clínicos e a informação sobre o tipo de parto em 8 processos. Assim, estas variáveis foram analisadas, respetivamente, para 534 e 541 grávidas, conforme apresentado na Tabela 11. Em relação à apresentação fetal – cefálica, pélvica ou transversa – não se apuraram diferenças significativas entre grupos, sendo que, em todos os grupos, mais de 90% dos fetos se encontravam em apresentação cefálica. No que respeita ao tipo de parto – eutócico, instrumentado ou cesariana – verifica-se que o grupo de G-NHG exibe uma frequência relativa de partos eutócicos superior ao grupo de G-HG (42,5% vs. 25,0%, respetivamente) e ao G-PE (42,5% vs. 26,7%, respetivamente). A ocorrência de PE mostrou-se associada, de forma significativa, à ocorrência de parto por cesariana ($P=0,03$).

Tabela 11 – Comparação da apresentação fetal e tipo de parto entre grupos.

	G-NHG		G-HG			G-PE		
	N	%	N	%	P-value	N	%	P-value
Apresentação fetal								
Cefálica	456	91,0	17	94,4		14	93,3	
Pélvica	41	8,2	1	5,6	1,00 ^a	1	6,7	0,94 ^b
Transversa	4	0,8	0	0,0		0	0,0	
Tipo de parto								
Eutócico	215	42,5	5	25,0		4	26,7	
Instrumentado	96	19,0	6	30,0	0,08 ^a	0	0,0	0,03 ^b
Cesariana	195	38,5	9	45,0		11	73,3	

N – frequência absoluta; % – frequência relativa; ^a Teste do Qui-Quadrado; ^b Teste exato de Fisher.

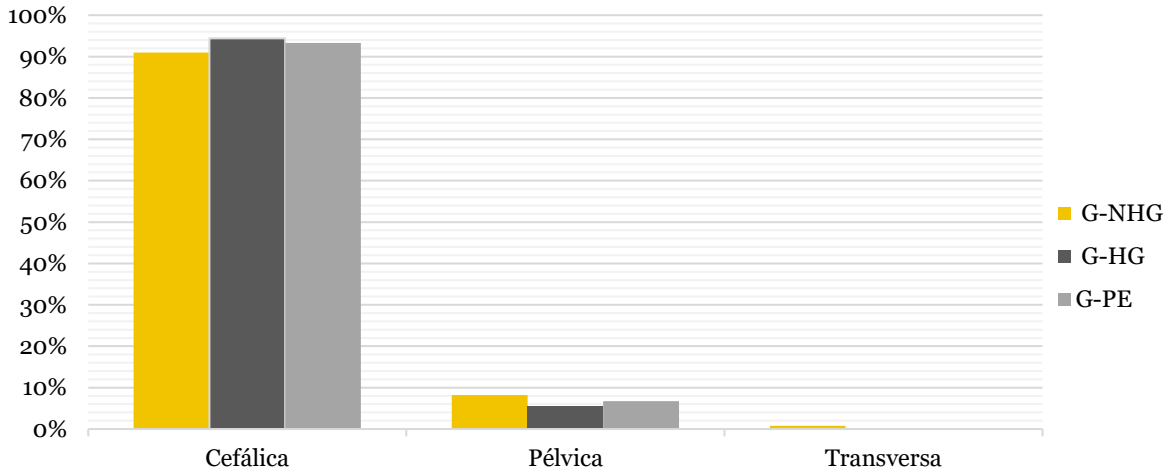


Figura 8 – Comparação da apresentação fetal entre grupos.

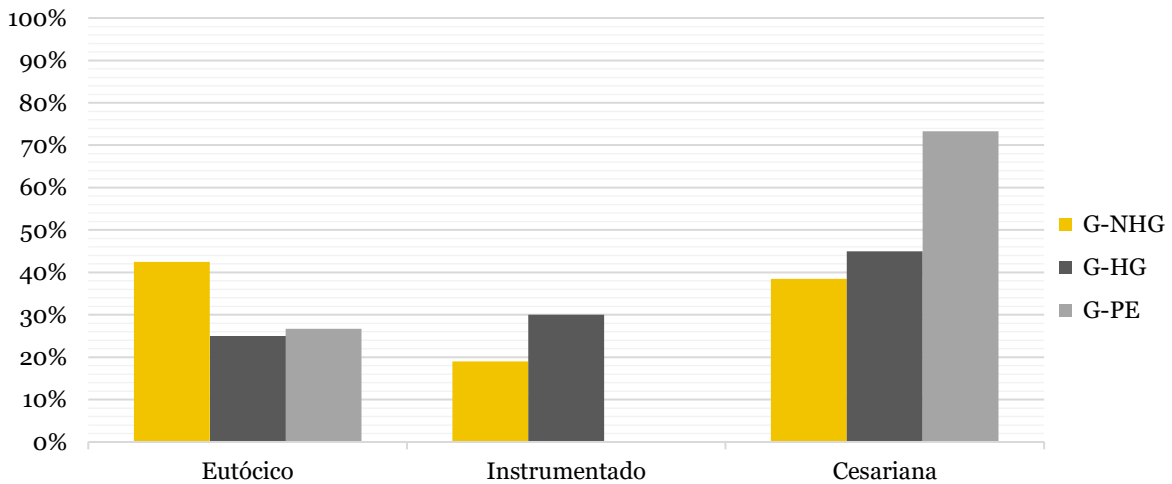


Figura 9 – Comparação do tipo de parto entre grupos.

Caracterização dos recém-nascidos

No que concerne ao sexo, dos 549 RN estudados, 49,7% eram do sexo feminino (n=273) e 50,3% do sexo masculino (n=276), sem diferenças significativas entre grupos (P=1,00).

Tabela 12 – Comparação do sexo dos recém-nascidos entre grupos.

		G-NHG	G-HG	G-PE	Total	
Sexo	Feminino	N	256	7	10	273
		% dentro do sexo	93,8	2,6	3,7	100,0
		% dentro do grupo	49,8	35,0	66,7	49,7
	Masculino	N	258	13	5	276
		% dentro do sexo	93,5	4,7	1,8	100,0
		% dentro do grupo	50,2	65,0	33,3	50,3

N – frequência absoluta; % – frequência relativa.

Em relação à biometria fetal, conforme apresentado na Tabela 13, o peso à nascença mostrou-se significativamente diminuído tanto nas G-HG ($P < 0,001$) como nas G-PE ($P < 0,001$). O PC foi, também, significativamente inferior nas G-HG e nas G-PE ($P = 0,02$ e $P = 0,007$, respetivamente). Para o CF não se apuraram diferenças significativas.

Tabela 13 – Diferenças entre grupos para a biometria fetal ao nascimento.

	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana	P-value
Peso à nascença (g)	G-NHG	1670	4220	3084,26 ± 405,14	3100,00	
	G-HG	2370	3320	2892,50 ± 233,91	2890,00	<0,001 ^a
	G-PE	2040	4420	2603,33 ± 646,27	2330,00	<0,001 ^a
CF	G-NHG	41,0	54,0	48,37 ± 1,89	48,50	
	G-HG	46,0	51,5	48,07 ± 1,58	48,15	0,08 ^a
	G-PE	43,5	53,5	46,42 ± 2,87	47,00	0,09 ^a
PC	G-NHG	28,0	39,0	34,10 ± 1,37	34,00	
	G-HG	32,0	36,0	33,91 ± 1,16	34,00	0,02 ^a
	G-PE	30,5	38,0	32,99 ± 2,04	32,5	0,007 ^a

DP – desvio padrão; ^a Teste de *Mann-Whitney*.

As Tabela 14 e 15 comparam os RN no que toca ao Índice de Apgar. Estas variáveis não constavam no processo de 10 RN. Não se apuraram diferenças significativas entre grupos.

Tabela 14 – Diferenças entre RN dos três grupos no que concerne ao Índice de Apgar.

	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana	P-value
Apgar ao 1º minuto	G-NHG	2	10	8,47 ± 1,45	9	
	G-HG	3	10	8,25 ± 1,99	9	0,67 ^a
	G-PE	6	10	8,40 ± 1,06	9	0,70 ^a
Apgar ao 5º minuto	G-NHG	6	10	9,79 ± 0,55	10	
	G-HG	7	10	9,65 ± 0,88	10	0,43 ^a
	G-PE	8	10	9,67 ± 0,62	10	0,55 ^a

DP – desvio padrão; ^a Teste de *Mann-Whitney*.

Tabela 15 – Distribuição dos RN dos três grupos para a classificação do Apgar ao 5º minuto.

Classificação ¹⁹		Apgar baixo (0-3)	Apgar moderado (4-6)	Apgar normal (≥7)
G-NHG	N	0	3	511
	%	0,0	0,59	99,41
G-HG	N	0	0	20
	%	0,0	0,0	100,0
G-PE	N	0	1	15
	%	0,0	0,0	100,0

Marcadores inflamatórios na doença hipertensiva na gravidez

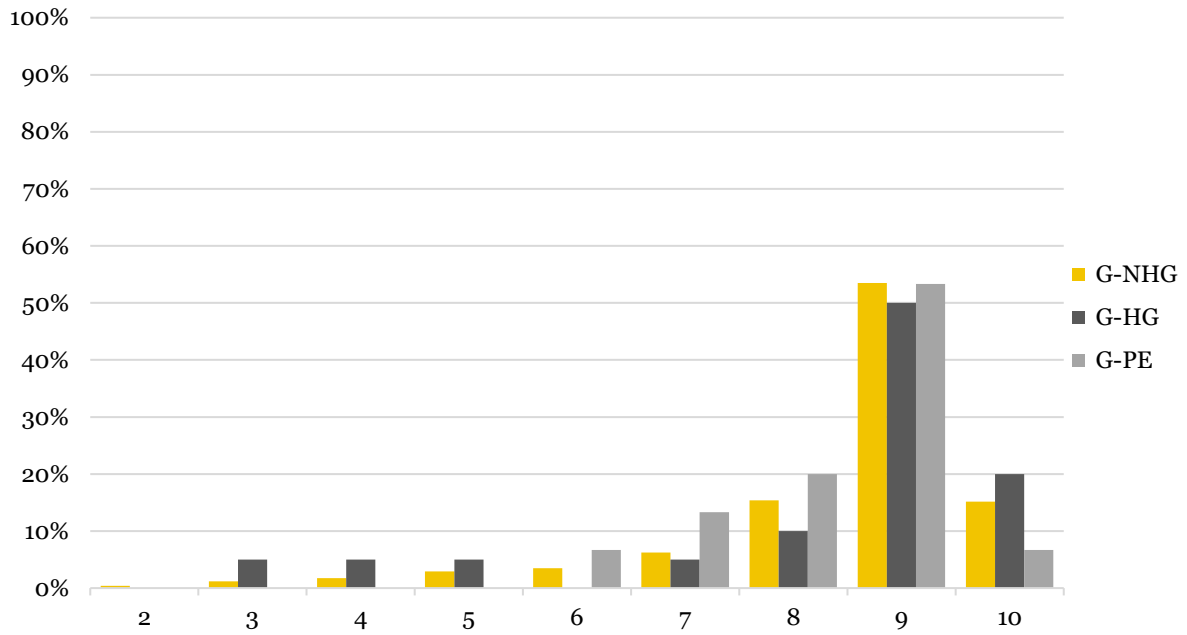


Figura 10 – Distribuição do Índice de Apgar ao 1º minuto entre RN.

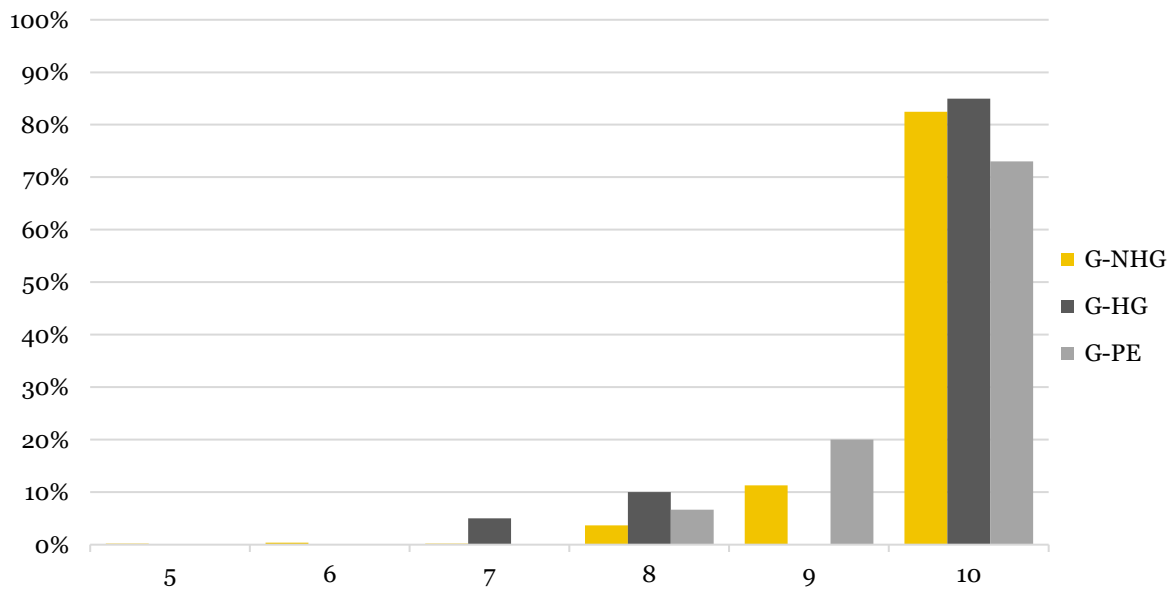


Figura 11 – Distribuição do Índice de Apgar ao 5º minuto entre RN.

Discussão

Limitações do Estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações, pelo que os resultados devem ser interpretados com prudência.

Apesar do estudo ter uma amostra de dimensão considerável, partindo da análise de todos os partos no decorrer de 5 anos, uma vez que a amostra se restringe aos partos no CHUCB, os seus resultados não são representativos da população portuguesa e a sua aplicabilidade restringe-se à população abrangida, especificamente, por este centro hospitalar.

Por outro lado, uma das principais limitações do estudo consiste no seu *design* como transversal retrospectivo que tem, inerente a si, limitações. Como em todos os estudos retrospectivos, a análise de dados recolhidos por outros conduz, inevitavelmente, a enviesamentos. Baseando-se em processos clínicos, é impossível a obtenção completa de todos os dados. A ambiguidade no registo de informação relativa a certas variáveis estudadas poderá, também, ser fonte de sob ou sobrestimação dos casos observados. Para além disso, informações recolhidas na avaliação clínica da grávida, mas não registadas (como os hábitos tabágicos) ou até informações desconhecidas aquando do registo (como a existência de hipertensão crónica) constituem, estatisticamente, *missings* e conduzem a potenciais vieses na interpretação dos resultados, enfraquecendo a análise e consequentes conclusões. Uma vez que se analisaram dados passados, não se pode atribuir causalidade às associações encontradas, como seria possível num estudo prospetivo.

Por último, a escassa literatura portuguesa no que toca à prevalência dos distúrbios hipertensivos, tornou difícil a comparação dos resultados à escala nacional.

Discussão de resultados

Nas 549 grávidas estudadas, a prevalência de HG foi de 6,4%, o que corresponde a 35 casos. Destes, 4 casos ocorreram antes das 34 semanas de gestação – com maior risco de evolução para PE – e 31 casos a partir 34 semanas, inclusive. Dentro das grávidas com HG, 42,9% evoluiu para PE, não tendo sido documentados casos de PE sem HG prévia. Assim, a prevalência de PE foi de 2,7%, o equivalente a 15 gestações. Metade dos casos de HG documentados antes das 34 semanas de gestação evoluiu para PE. Já nas grávidas com HG a partir das 34 semanas, a proporção que evoluiu para PE foi menor. Esta evidência vai de

encontro à literatura existente, que atribui maior risco de evolução para PE à HG que surge antes das 34 semanas de gestação.² A não documentação de eclâmpsia nas 549 grávidas estudadas ao longo dos 5 anos em que decorreu o estudo também se encontra de acordo com a taxa de incidência evidenciada na literatura, estimada, nos países desenvolvidos, em cerca de 0,05%.²⁰

No que concerne o estudo dos fatores de risco associados às doenças hipertensivas da gravidez, no decorrer da elaboração do estudo, identificaram-se algumas limitações no acesso aos dados. A evidência atual sugere uma correlação positiva entre as doenças hipertensivas da gravidez e o IMC materno.^{1,21} Uma vez que a informação referente à variável “altura”, necessária para o seu cálculo, não constava em vários processos clínicos, a recolha do IMC materno, e sua análise, apenas foi possível para uma parte da amostra. Esta variável mostrou associação significativa com o desenvolvimento de HG, o que corrobora a literatura existente. Contudo, ao contrário do esperado, um IMC elevado não se associou a maior ocorrência de PE. No que concerne aos hábitos tabágicos, a grande maioria dos processos não continha informação acerca desta variável, tendo-se considerado apenas como fumadoras, ou ex-fumadoras, as gestantes em que esta informação estava descrita. Desta forma, há possivelmente uma subestimação da prevalência deste hábito na amostra em estudo. Para além disso, outros fatores de risco conhecidos, como a história de DHG prévia, doenças autoimunes ou diabetes mellitus,¹ não foram estudados devido aos fatores de exclusão aplicados aquando da seleção da amostra. Uma vez que se estudaram apenas primigestas com gravidez única, não se conseguiram, também, analisar diferenças na ocorrência de HG ou PE quer entre grávidas primigestas e não primigestas, quer entre grávidas com gravidez única e múltipla.

Em relação à idade materna, apesar da literatura estabelecer que mulheres com idade mais avançada estão em risco acrescido de patologia hipertensiva na gravidez,^{1,22} o presente estudo não evidenciou associação significativa entre a idade materna e a ocorrência de HG. Este facto poderá advir do tamanho reduzido do grupo de G-HG e da amostra ser constituída, exclusivamente, por primigestas. Por outro lado, a ocorrência de PE, mostrou-se significativamente associada ao aumento da idade materna, apesar destas limitações.

No que concerne aos parâmetros analíticos, o valor dos leucócitos e dos neutrófilos mostrou-se significativamente superior tanto nas grávidas com HG como naquelas com PE. No que concerne aos marcadores inflamatórios, foram apuradas associações significativas entre uma elevação do NPR ao 1º trimestre e a ocorrência de HG, assim como uma elevação do NLR e SII e a ocorrência de PE. Estes resultados apoiam a hipótese de que, uma

desregulação nas alterações imunoinflamatórias fisiológicas da gravidez, possa estar implicada na fisiopatologia destes distúrbios, conforme levantado em estudos prévios.¹³

As DHG estão relacionadas com múltiplas adversidades periparto. A literatura recente aponta para uma associação entre a PE e *outcomes* perinatais adversos, incluindo parto pré-termo, parto por cesariana, RN leves para a idade gestacional, e índice de Apgar ao 5^o minuto inferior a 7. Já a HG associa-se a maior risco de parto pré-termo.⁷ Neste estudo, a documentação de patologia hipertensiva mostrou-se significativamente associada à ocorrência de parto por cesariana. Para além disso, evidenciou-se uma associação significativa entre a ocorrência de patologia hipertensiva na gravidez e uma menor IG ao parto, assim como um menor peso à nascença. Na gravidez complicada por PE, um terço dos RN nasceram antes das 37 semanas de gestação, evidenciando uma das principais complicações deste distúrbio – a prematuridade. O número reduzido de casos de HG e PE e a ausência de informações relativas a determinados *outcomes* perinatais pode ter prejudicado a análise destes resultados.

Linhas futuras de investigação

A nomenclatura das DHG não é consensual, verificando-se uma ampla divergência na sua classificação, diagnóstico e gestão a nível global, o que dificulta a investigação e comparação de resultados e a sua aplicação prática. Desta forma, seria pertinente uma uniformização classificativa.

Dada a elevada prevalência e complicações associadas, torna-se indispensável um maior investimento na investigação sobre os distúrbios hipertensivos na gravidez. Seria importante a criação de um registo nacional que permitisse a identificação da prevalência, fatores de risco, metodologias de diagnóstico, intervenções terapêuticas e prognóstico, no sentido de avaliar tanto o panorama nacional quanto o regional no que concerne às DHG, e servir de base para a elaboração de futuras normas de atuação clínica, de carácter mais personalizado.

Visto que há evidência científica de que a administração precoce na gravidez de aspirina em baixa dose tem benefício na prevenção da PE,^{23,24} especialmente a precoce, e evita muitas das complicações a ela inerentes, tem muito interesse a investigação de marcadores, que, aplicáveis no 1^o trimestre possam detetar, cada vez com maior precisão, as grávidas com alto risco de PE e que poderiam beneficiar daquela terapêutica. Os marcadores inflamatórios analisados poderão ser um “caminho”, que se mostrou promissor neste

estudo. A sua utilidade deverá, no entanto, ser confirmada em estudos com maior robustez científica.

Conclusões

O CHUCB apresentou, nas primigestas analisadas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, uma prevalência de HG de 6,4% e de PE de 2,7%.

No que respeita aos *outcomes* da gravidez, a HG e a PE associaram-se, de forma independente, a piores *outcomes*. A IG média do parto e o peso dos RN à nascença foram significativamente inferiores no grupo com patologia hipertensiva comparativamente ao grupo de grávidas normotensas. Verificou-se, ainda, que o grupo de G-NHG exhibe uma percentagem de partos eutócicos bastante superior às G-HG e G-PE, sendo que, neste último grupo, cerca de três quartos dos partos ocorre por cesariana.

No que concerne aos parâmetros analíticos, o valor dos leucócitos e dos neutrófilos mostrou-se significativamente superior quer nas grávidas com HG quer naquelas com PE, apoiando a hipótese de que uma desregulação imune subjacente a um estado de *stress* inflamatório, possa estar implicada na fisiopatologia destes distúrbios. Para os marcadores inflamatórios, apurou-se uma elevação estatisticamente significativa do NPR no grupo de G-HG. Nas grávidas com PE, os valores do NLR e do SII mostraram-se significativamente mais elevados do que nas normotensas. O PLR não se mostrou associado, de forma significativa, à ocorrência de HG ou de PE.

Marcadores inflamatórios elevados mostraram-se, assim, associados ao desenvolvimento de GH e PE, podendo ser marcadores úteis, com bom custo-benefício, que, associados aos fatores de risco já conhecidos, permitam identificar, precocemente, mulheres de alto risco.

Levanta-se a necessidade da realização de estudos mais robustos, que averiguem estas associações e investiguem o valor preditivo acrescentado do cálculo por rotina destes marcadores associados aos fatores de risco já estabelecidos.

Prevê-se que um conhecimento mais profundo dos fatores de risco maternos se concretize numa abordagem mais antecipatória e preventiva dos cuidados pré-natais. A saúde materno-fetal deverá ser uma preocupação constante.

Referências

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3079–81.
2. 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. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jul;13:291–310.
3. Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122–31.
4. Sociedade Portuguesa de Hipertensão [Internet]. HTA na grávida. [cited 2021 Apr 24]. Available from: https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/97
5. Ebeigbe PN, Aziken ME. Early onset pregnancy-induced hypertension/eclampsia in Benin City, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2010 Dec;13(4):388–93.
6. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010 Jul 1;376(9741):631–44.
7. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. Räisänen SH, editor. *PLOS ONE*. 2017 Apr 24;12(4):1–13.
8. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194(4):921–31.
9. 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 Sep 7;39(34):3207–9.
10. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet*. 2006 Apr;367(9516):1066–74.
11. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. [Internet]. 2011 [cited 2021 Mar 3]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf
12. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2016 Jan;6(1):22–5.
13. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia F. Inflammation and Pregnancy. *Reprod Sci*. 2009 Jan 2;16(2):206–15.
14. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Jan 3;38(3):641–7.

15. Trifan G, Testai FD. Systemic Immune-Inflammation (SII) index predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep;29(9):105057.
16. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Radoman Vujacic I, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Dis Markers.* 2019 Jan 17;2019:1–7.
17. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal.* 2019 Aug 7;33(8):1–8.
18. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii, 1–253.
19. The Apgar Score. *PEDIATRICS.* 2015 Oct 1;136(4):819–22.
20. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Mar;121:14–24.
21. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020 Jul;136(1):118–27.
22. Liu X, Ruan Y, Liu Y, Zhang W. Relationship between maternal age and hypertensive disorders in pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015 Jan 6;95(1):19–22.
23. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613–22.
24. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237–60.


Apêndice


Apêndice I – Doenças prévias à gravidez nas grávidas excluídas do estudo

Ano de estudo	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Doença prévia (segundo CID-11):	31	30	40	24	24	149
1. Algumas doenças infecciosas e parasitárias	0	0	0	0	0	0
2. Neoplasias	1	1	0	0	1	3
3. Doenças do sangue	1	1	1	1	0	4
4. Doenças do sistema imunitário	1	0	0	1	2	4
5. Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	8	17	17	15	12	69
6. Distúrbios mentais, do comportamento e do neurodesenvolvimento	0	0	0	0	0	0
7. Distúrbios do sono-vigília	0	0	0	0	0	0
8. Doenças do sistema nervoso	0	0	1	1	0	2
9. Doenças do sistema visual	0	0	0	0	0	0
10. Doenças do ouvido ou do processo mastóide	0	0	0	0	0	0
11. Doenças do sistema circulatório	3	1	3	1	2	10
12. Doenças do sistema respiratório	8	5	11	3	4	31
13. Doenças do sistema digestivo	1	2	1	0	1	5
14. Doenças da pele	1	0	1	0	0	2
15. Doenças do sistema musculoesquelético ou do tecido conjuntivo	2	1	2	0	0	5
16. Doenças do sistema genitourinário	5	2	3	2	2	14

Anexos

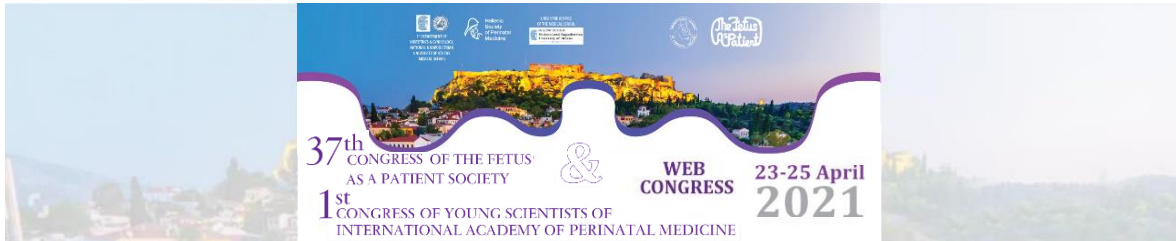
Anexo I – Parecer da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior

 Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE	IMPRESSO	Parecer da Comissão de Ética para a Saúde	
	Código: CHCB.IMP.COMET.01	Edição: 5	Revisão: 0

Parecer nº: 71/2020	Data: 2020.12.22
Assunto: Estudo nº 70/2020 – “Marcadores inflamatórios séricos do 1º trimestre como preditores do desenvolvimento de Hipertensão Gestacional”	
<p>Membros da CES do CHCB:</p> <p>Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico)</p> <p>Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social)</p> <p>Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico)</p> <p>Enf. Maria Gabriela Ramalinho (Enfermeira)</p> <p>Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga)</p> <p>Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista)</p> <p>Dr. António Luciano Costa (Teólogo)</p>	<p>Exma. Senhora Investigadora: Inês Barreira do Couto</p> <p>A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2020.12.22 deliberou emitir parecer relativamente à realização Estudo nº 70/2020 – “Marcadores inflamatórios séricos do 1º trimestre como preditores do desenvolvimento de Hipertensão Gestacional”.</p> <p>Membros da CES do CHUCB presentes: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Enfa. Maria Gabriela Ramalinho Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Ribeiro Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro Dr. António Luciano Costa</p> <p>Parecer: Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.</p> <p>Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.</p> <p>A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Ex.mo Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.</p> <p style="text-align: center;">O Presidente da CE do CHUCB</p> <p style="text-align: center;">  (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado) </p>



Anexo II – Certificado de apresentação na forma de Comunicação Oral no 37th Congress of The Fetus as a Patient Society and the 1st Congress of Young Scientists of International Academy of Perinatal Medicine.



Certificate of Participation

This is to certify that Couto participated at the **37th Congress of The Fetus as a Patient Society and the 1st Congress of Young Scientists of International Academy of Perinatal Medicine**, which was held between 23-25 April 2021 as a Web Congress, with an Oral Presentation, as follows:

23 Apr 16:45 - 19:15 Session II

17:00-17:15 OP (03). INFLAMMATORY MARKERS AS POTENTIAL PREDICTORS OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

Couto I., Moutinho J. A.

The Congress Secretariat

On behalf of
G. Daskalakis
President of the Congress