



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré- Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

**Daniela Patrícia Ribeiro Saraiva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, abril de 2017

# Dedicatória

À minha mãe, por me apoiar incondicionalmente todos os dias da minha vida.

À minha irmã, por ser a fonte diária do meu sorriso.

Ao meu pai, pelo orgulho imenso que tem em mim e no que alcancei.

À minha avó, por me receber sempre com muito amor.

A vocês por acreditarem sempre em mim e por permitirem que todos os meus sonhos se concretizem.

## Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e a todos os tutores, professores e funcionários agradeço a formação de excelência não só a nível profissional como a nível pessoal.

Ao meu orientador, Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues, por me ter feito apaixonar pela cardiologia no meu 3º ano, pelo carinho que sempre me demonstrou e pela disponibilidade, apoio e orientação durante a elaboração desta dissertação.

À Doutora Fernanda Meyer e ao Doutor Hugo Oliveira pela amabilidade e simpatia contagiantes, pelo apoio e disponibilidade que demonstraram para me ajudar a elaborar esta dissertação.

Ao Doutor Francisco Paisana e aos médicos do Serviço de Cardiologia do Hospital Amato Lusitano pela disponibilidade demonstrada para a apresentação da minha dissertação em reunião de serviço e pelas críticas construtivas que me foram tecidas, que contribuíram para um melhor resultado final.

Aos meus amigos, CoviDot, por terem partilhado comigo os bons e maus momentos desta maravilhosa aventura e pelas memórias que farão sempre parte de mim.

Às minhas amigas, Dária, Inês, Sofia e Teresa, por fazerem parte de toda a minha vida e por tornarem este percurso muito especial.

À minha querida amiga Hera, pela paciência incrível e por estar sempre lá para mim.

“Se podemos sonhar, também podemos tornar os nossos sonhos realidade.”

Walt Disney

## Resumo

Há evidências crescentes de que a pré-eclâmpsia, a principal causa de morbimortalidade materna e perinatal, possa também ser um fator de risco para eventos cardiovasculares no futuro. A presente revisão sistemática da literatura tem como objetivo compreender se a pré-eclâmpsia influencia o risco cardiovascular da mulher a longo prazo.

**Metodologia:** A pesquisa de literatura foi efetuada na base de dados MEDLINE, utilizando como interface a PubMed, incluindo estudos coorte prospectivos, retrospectivos e revisões sistemáticas com meta-análises publicados nos últimos dez anos, nos idiomas Inglês e Português, publicados em jornais e revistas científicas. Resultados primários: eventos cardíacos fatais ou não fatais, doença cerebrovascular fatal ou não fatal, doença arterial periférica, tromboembolismo, doença renal e hipertensão arterial, diagnosticados apenas depois de 6 semanas após o parto, com um follow-up médio de pelo menos 5 anos e controlados para fatores de confusão.

**Resultados:** Dezanove artigos cumpriram os critérios de inclusão. Mulheres com história de pré-eclâmpsia apresentaram um aumento do risco de desenvolver, a longo prazo, hipertensão arterial (2-4 vezes superior), doença renal (3-4 vezes superior) e doença cardiovascular (2 vezes superior), quando comparadas com mulheres com gravidezes não complicadas. O risco de desenvolver hipertensão, doença cardiovascular e doença renal relaciona-se com a gravidade da pré-eclâmpsia, o seu período de início, a sua recorrência e a gravidez em que a pré-eclâmpsia surge.

**Conclusão:** Os resultados desta revisão sistemática sugerem que a pré-eclâmpsia é um importante fator de risco de desenvolvimento prematuro de doença cardiovascular. Apesar da existência desta associação, permanece incerto se a pré-eclâmpsia é um agente causal de lesão endotelial sistêmica que, a longo prazo, se manifesta sob a forma de doença cardiovascular ou se é uma manifestação clínica de fatores de risco cardiovasculares pré-existentes, que apenas se manifestam num período de stress como o da gravidez, revelando um fenótipo de doença cardiovascular subjacente. Os resultados desta revisão sistemática salientam a importância da identificação e seguimento de mulheres com história de pré-eclâmpsia. São necessários mais estudos que determinem o papel específico da pré-eclâmpsia como fator de risco independente de doença cardiovascular no futuro; avaliem o papel dos marcadores inflamatórios, envolvidos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, no desenvolvimento a longo prazo de lesão endotelial; determinem a efetividade dos protocolos de seguimento e o papel de estratégias preventivas na melhoria dos resultados cardiovasculares.

## Palavras-chave

Pré-eclâmpsia, gravidez, hipertensão arterial, risco cardiovascular, doença cardiovascular.

## Abstract

There is increasing evidence that preeclampsia, the main cause of maternal and perinatal morbimortality, may also be a risk factor for cardiovascular events in the future. This systematic review of the literature aims to understand whether preeclampsia has influence in the long term risk of cardiovascular disease in women.

**Methods:** Prospective and retrospective cohort studies and systematic reviews with meta-analyses, published in the last ten years, in English and Portuguese, in scientific journals were included from Medline searches using Pubmed as interface. Primary outcomes: fatal or non-fatal cardiac events, fatal or non-fatal cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, thromboembolism, renal disease and arterial hypertension, diagnosed more than 6 weeks postpartum, with an average follow-up of at least 5 years and controlled for confounders.

**Results:** Nineteen articles met eligibility criteria. Compared to women with uncomplicated pregnancies, women with a history of preeclampsia had an increased risk of long-term development of hypertension (approximately 2-4 times), renal disease, (approximately 3-4 times) and cardiovascular disease (approximately 2 times). The risk of developing hypertension, cardiovascular disease and renal disease is associated with the severity of preeclampsia, its time of onset, its recurrence and the pregnancy in which preeclampsia arises.

**Conclusions:** The results of this systematic review suggest that preeclampsia is an important risk factor for premature development of cardiovascular disease. Despite this association, it remains uncertain whether preeclampsia is a causative agent of systemic endothelial lesion that in long-term manifests as cardiovascular disease, or if it is a clinical manifestation of pre-existing cardiovascular risk factors that only emerge in a period of stress such as pregnancy, revealing an underlying cardiovascular disease phenotype. These results emphasize the importance of the identification and follow-up of women with a history of preeclampsia. Further studies are needed to determine the specific role of preeclampsia as an independent risk factor for cardiovascular disease in the future; evaluate the role of inflammatory markers involved in the pathophysiology of preeclampsia and in the long-term development of endothelial lesion; to determine the effectiveness of follow-up protocols and the role of preventive strategies in improving cardiovascular outcomes.

## Keywords

Preeclampsia, pregnancy, arterial hypertension, cardiovascular risk, cardiovascular disease.

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas .....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
1. Introdução .....	1
2. Enquadramento Teórico .....	3
2.1. Pré-eclâmpsia - Definição .....	3
2.2. Fisiopatologia.....	5
2.2.1. Primeira Fase.....	6
2.2.2. Segunda Fase .....	8
2.3. Alterações Fisiológicas da Gravidez Normal .....	10
2.3.1. Coagulação e Função Hepática.....	10
2.3.2. Alterações Metabólicas .....	10
2.3.3. Alterações Cardiovasculares.....	11
2.4. Alterações da Gravidez com Pré-Eclâmpsia.....	13
2.4.1. Coagulação e Função Hepática.....	13
2.4.2. Alterações Metabólicas .....	13
2.4.3. Alterações Cardiovasculares.....	13
3. Futuro risco cardiovascular .....	16
3.1. Objetivos e Questão de Investigação.....	16
3.2. Metodologia.....	17
3.2.1. Desenho da Revisão .....	17
3.2.2. Fontes de Informação.....	17
3.2.3. Critérios de Elegibilidade .....	18
3.2.4. Extração dos Dados e Qualidade dos estudos.....	19
3.3. Resultados.....	20
3.3.1. Descrição dos Estudos .....	20
3.3.2. Síntese dos Resultados.....	21
3.3.2.1. Hipertensão Arterial .....	21
3.3.2.2. Doença Cardiovascular .....	23
3.3.2.3. Doença Renal .....	29
3.4. Discussão .....	31
3.4.1. Forças e Limitações .....	32

3.4.2. Implicações na prática clínica: seguimento pós-parto.....	33
4. Conclusão .....	35
5. Bibliografia .....	37

## Lista de Figuras

Figura 1: Formação anormal da placenta na pré-eclâmpsia .....	7
Figura 2: Resumo da patogênese da pré-eclâmpsia.....	9
Figura 3: Processo de inclusão dos estudos .....	20

# Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação e Diagnóstico de Pré-eclâmpsia pelas principais Sociedades Científicas .....	3
Tabela 2: Resumo das alterações ocorridas durante uma gravidez normal e uma gravidez complicada por PE. ....	15
Tabela 3: Características dos estudos relativos ao risco de desenvolvimento de Hipertensão Arterial após a PE. ....	22
Tabela 4: Características dos estudos relativos ao risco de desenvolvimento de Doença Cardiovascular após a PE. ....	25
Tabela 5: Características dos estudos relativos ao risco de desenvolvimento de Doença Renal após a PE. ....	30
Tabela 6: Resumo do Seguimento no Pós-Parto. ....	34

## Lista de Acrônimos

ACOG - American Congress of Obstetricians and Gynecologists	crescimento vascular endotelial
AHA- American Heart Association	LDL - Lipoproteína de baixa densidade
AIT - Acidente Isquêmico Transitório	MA - Meta-análise
APTT - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada	MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
ASH - American Society of Hypertension	NICE - National Institute for health and Clinical Excellence
AVC - Acidente Vascular Cerebral	NK - Natural Killer
CID - Coagulação Intravascular Disseminada	NO - Óxido Nítrico
COMT - Catecol-O-Metiltransferase	OR- Odds Ratio
CP - Coorte Prospetiva	P1GF - Fator de crescimento placentário 1
CR - Coorte Retrospectiva	PA- Pressão arterial
CV - Cardiovascular	PAD - Pressão Arterial Diastólica
DAP - Doença Arterial Periférica	PAI-1 - Inibidor do Ativador do Plasminogénio
DC - Débito Cardíaco	PAS - Pressão Arterial Sistólica
DCI - Doença Cardíaca Isquêmica	PE - Pré-eclâmpsia
DCV - Doença Cardiovascular	RCV - Risco Cardiovascular
DM - Diabetes Mellitus	RR- Risco Relativo
DRC - Doença Renal Crônica	SCA - Síndrome Coronário Agudo
EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio	sENG - Endoglina solúvel
ENG - Endoglina	sFLT-1 - Recetor do fator de crescimento vascular endotelial solúvel
FC - Frequência Cardíaca	SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
FLT1 (VEGFR-1) - Recetor do fator de crescimento vascular endotelial	SOMANZ - Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand
FVW - Fator de Von Willebrand	TFG - Taxa de Filtração Glomerular
HDL - Lipoproteína de alta densidade	TGF- $\beta$ - Fator de transformação do crescimento beta
HLA-C - Antígenos de histocompatibilidade major	VD - Ventrículo Direito
HR- Hazard Ratio	VE - Ventrículo Esquerdo
HTA - Hipertensão Arterial	VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial
IC - Intervalo de Confiança	VS - Volume Sistólico
ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva	
IMC - Índice de Massa Corporal	
KDR (VEGFR-2) - Recetor do fator de	

# 1. Introdução

Os avanços significativos no tratamento das doenças cardiovasculares (DCV) nas últimas décadas têm resultado em reduções substanciais na morbidade e mortalidade por esta causa, contudo, ainda são uma das principais causas de morte em mulheres com mais de 50 anos.(1)

A evolução das DCV é um processo contínuo que resulta de interações complexas entre o ambiente, comportamento individual e genética, o que evidencia a necessidade de identificação precoce de fatores de risco no sexo feminino. Embora a prevalência das DCV nas mulheres seja baixa antes dos 45 anos, quase duplica aos 55 anos e os riscos aumentam drasticamente na década seguinte. Se estes forem identificados antes dos 45 anos, intervenções precoces poderão ser iniciadas mais cedo e mitigar as possíveis sequelas.(1)

A Organização Mundial de Saúde define as DCV como doenças do coração e dos vasos sanguíneos. Faz a distinção entre DCV aterosclerótica, onde inclui a doença cardíaca isquêmica (DCI), doença cerebrovascular, doença arterial periférica (DAP), hipertensão arterial (HTA) e doenças tromboembólicas (trombose venosa profunda e embolia pulmonar), e DCV não aterosclerótica, onde se enquadram a doença cardíaca reumática, doença cardíaca congênita, as cardiomiopatias e as arritmias cardíacas.(2, 3)

Os principais fatores de risco modificáveis de DCV aterosclerótica apontados são a HTA, tabagismo, diabetes mellitus (DM), sedentarismo, dieta pouco saudável, dislipidemia, sobrepeso/obesidade.(3)

O risco cardiovascular (RCV) é muito alto na presença de doença aterosclerótica, documentada pela clínica ou pela imagiologia, na presença de doença renal crônica (DRC) grave [taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>], e de diabetes mellitus com lesão de órgão-alvo (como a proteinúria) ou associada a um fator de risco major (tabagismo, hipercolesterolemia ou hipertensão marcada). DCV clínica inclui síndrome coronário agudo (SCA), revascularização coronária e outros procedimentos de revascularização arterial, acidente vascular cerebral (AVC) e acidente isquêmico transitório (AIT), aneurisma aórtico e doença arterial periférica. DCV detetada imagiologicamente inclui placas de ateroma na angiografia coronária ou na ecografia carotídea. Não inclui parâmetros como o espessamento da intima-média da artéria carotídea.(4)

A gravidez normal induz adaptações fisiológicas maternas, que servem como fator de stress cardiometabólico. Esta caracteriza-se por uma resposta inflamatória sistêmica controlada e de baixo grau e por alterações vasculares ligeiras.(1, 5) Por se tratar dum período de stress fisiológico, a gravidez pode desmascarar alterações metabólicas e vasculares pré-existentes, contribuindo para o desenvolvimento de doença.(1, 5)

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome hipertensiva da gravidez que se caracteriza por uma exacerbação das alterações que ocorrem numa gravidez normal: o perfil inflamatório é exagerado e descontrolado, associando-se a alterações cardiometabólicas significativas e, por isso, é por vezes referida como síndrome metabólica da gravidez.(5) As alterações sistémicas maternas graves e as alterações fetais causadas pela PE constituem um dos fatores causais da elevada morbilidade e mortalidade materna e perinatal associada a esta patologia.

Por se tratar de um patologia com implicações cardiovasculares a curto prazo, é essencial determinar se a PE pode ou não ter consequências a longo prazo que afetem a saúde cardiovascular da mulher, a fim de se estabelecer uma abordagem diagnóstica e terapêutica adequadas.

## 2. Enquadramento Teórico

### 2.1. Pré-eclâmpsia - Definição

A pré-eclâmpsia é uma patologia multissistémica característica da gravidez humana que afeta cerca de 2-8% das gravidezes e é a principal causa de morbilidade e mortalidade materna e perinatal do mundo.(6)

Trata-se duma condição cujos critérios de diagnóstico variam entre sociedades científicas, contudo, é comumente definida como uma síndrome caracterizada por hipertensão *de novo* (pressão arterial sistólica [PAS] superior ou igual a 140 mmHg ou pressão arterial diastólica [PAD] superior ou igual a 90 mmHg) que surge após as 20 semanas de gestação com o envolvimento de pelo menos 1 sistema orgânico e com resolução completa dentro das primeiras 6-12 semanas após o parto.(7) Atualmente, algumas sociedades científicas consideram que pode ser feito o diagnóstico de PE havendo lesão de órgão-alvo associado a hipertensão, mesmo sem proteinúria. Este facto ainda não é consensual e portanto continua a ser universal o clássico diagnóstico de hipertensão associado a proteinúria.

Tabela 1: Classificação e Diagnóstico de Pré-eclâmpsia pelas principais Sociedades Científicas

Classificação	ACOG (2013)(8)	SOMANZ (2014)(9)	SOGC (2014)(10)	ASH (2008)(11)
Pré-eclâmpsia	Aumento da pressão arterial (PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg) em duas ocasiões com um intervalo mínimo de 4 horas, depois das 20 semanas de gestação, numa mulher previamente normotensa, associada a pelo menos uma das seguintes características de início <i>de novo</i> : proteinúria (excreção urinária de $\geq$ 0.3 g/24 horas - ou extrapolação através	Hipertensão depois das 20 semanas de gestação associada a pelo menos uma das seguintes: Rácio Proteína/Creatinina $\geq$ 30 mg/mmol; creatinina sérica $>$ 90 $\mu$ mol/L; oligúria; trombocitopenia; hemólise; coagulação intravascular disseminada; aumento das transaminases séricas; dor severa	Hipertensão gestacional associada a pelo menos uma das seguintes: proteinúria <i>de novo</i> ; uma ou mais condições adversas (ex: cefaleias, dispneia, trombocitopenia, dor epigástrica ou no quadrante superior direito, restrição do crescimento fetal, entre outros); uma ou mais	Hipertensão e proteinúria (excreção urinária de $\geq$ 300 mg/24 horas ou através do rácio Proteína/Creatinina $\geq$ 0.3 mg/dL ou através da tira teste 1+) podendo ser acompanhada de rápido ganho de peso e edema, alterações na coagulação e enzimas hepáticas, ocorrendo sobretudo em nulíparas depois das 20 semanas de

## Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

duma recolha num período de tempo mais curto - ou através do rácio Proteína/Creatinina  $\geq$  0.3 mg/dL ou através da tira teste 1+); trombocitopenia ( $<100\ 000$  células/mm<sup>3</sup>); insuficiência renal (creatinina sérica  $>1.1$  mg/dL ou duplicação da concentração de creatinina na ausência de outra doença renal); disfunção hepática (concentração sérica das transaminases duplica em relação ao valor normal); edema pulmonar; sintomas visuais ou cerebrais.

epigástrica e/ou no quadrante superior direito; convulsões (eclâmpsia); hiperreflexia com clónus sustentado; cefaleias *de novo* graves; distúrbios visuais persistentes; AVC; edema pulmonar; restrição do crescimento fetal.

complicações graves (ex: eclâmpsia, AVC, edema pulmonar, entre outros).

gestação, e mais frequentemente perto do termo.

Até há pouco tempo, a PE era classificada conforme a sua gravidade. Considerava-se PE ligeira aquela cuja PAS era igual ou superior a 140 mmHg e/ou PAD igual ou superior a 90 mmHg, sendo as medições separadas por um período de 4-6 horas, associada a uma proteinúria de 300mg/24horas ou uma tira teste de 1+, depois das 20 semanas de gestação em mulheres anteriormente normotensas, com remissão do quadro 6-12 semanas após o parto.(12)

PE grave caracterizava-se por um ou mais dos seguintes critérios: PAS mantida igual ou superior a 160 mmHg ou PAD igual ou superior a 110mmHg e/ou qualquer um dos seguintes: proteinúria nefrótica, oligúria súbita, distúrbios do sistema nervoso central, edema pulmonar ou cianose, dor no quadrante superior direito ou epigastro, disfunção hepática, trombocitopenia e restrição do crescimento fetal. Assim, a PE grave podia ser diagnosticada mesmo na presença de valores pouco elevados da pressão arterial (PA) se evidenciasse lesão de órgão-alvo significativa.(12)

A progressão da doença é altamente variável. Ao diagnóstico, a doença pode ser grave ou progredir de ligeira a grave, ou mesmo evoluir para o estado de eclâmpsia, sem evidenciar sinais e sintomas de alarme prévios.(12)

A distinção entre PE precoce e PE tardia é um conceito mais moderno e tem vindo a ser aceite como um melhor indicador do significado e gravidade da doença do que a terminologia clássica “ligeira” e “grave”.(12)

A etiologia desta doença permanece desconhecida mas parece variar com o tempo da sua apresentação e com as alterações hemodinâmicas maternas.(12) Os termos PE “pré-termo” ou PE “precoce” são usados para delinear a gravidade da doença: é mais grave se o parto ocorrer antes das 37 semanas de gestação (PE pré-termo) ou se o diagnóstico da PE ocorrer antes das 34 semanas (PE precoce). É cada vez mais evidente que ambas estão associadas a uma pobre implantação da placenta, restrição do crescimento fetal e piores resultados CV maternos quando comparados com PE tardia, cuja patogénese está mais relacionada com fatores de RCV que predispõem a disfunção endotelial.(7, 12)

A PE de início precoce, que decorre antes das 34 semanas, corresponde a 5-20% dos casos de PE. A PE de início tardio, que decorre depois das 34 semanas, corresponde a 80% dos casos.(1) Assim, a maioria das grávidas com PE é assintomática ou ligeiramente sintomática durante a gestação, contudo, pela possibilidade de evolução da doença, associada a alterações hepáticas, renais, cerebrais, hematológicas, pulmonares e cardíacas que podem comprometer a saúde da mulher e do seu filho, a PE deve ser rapidamente identificada e tratada.

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento de PE, alguns dos quais são comuns aos fatores de RCV e que causam disfunção endotelial, como a HTA, DRC, DM, obesidade e trombofilia.(1, 5, 13)

## 2.2. Fisiopatologia

Durante os últimos 10 anos têm surgido diversas hipóteses que justificam a disfunção endotelial materna e que levam ao desenvolvimento de PE. A teoria mais popular, e atualmente mais aceite, descreve a PE como uma doença de duas fases. A primeira fase, ou fase placentária, decorre de uma falha na remodelação das artérias espirais maternas responsáveis pelo suprimento sanguíneo da placenta. A diminuição da perfusão uteroplacentária conduz à isquemia placentária, podendo resultar em abortos e restrição do crescimento fetal. A segunda fase, ou fase pró-inflamatória materna, deve-se à libertação, na circulação materna, de micropartículas do trofoblasto que induzem uma ativação exagerada do endotélio materno. Da disfunção endotelial materna resultam as várias complicações multiorgânicas associadas à PE.

### 2.2.1. Primeira Fase

A perfusão materna da placenta depende das artérias espirais uteroplacentárias que podem ser afetadas por: insuficiente capacidade de implantação do trofoblasto, aterosose aguda das artérias espirais e trombose arterial.(14)

As artérias espirais em mulheres não grávidas são os ramos terminais das artérias uterinas que suprimem o endométrio. Elas são pequenas, musculares, ricamente inervadas e sensíveis a sinais neuronais e hormonais. Entre as 8-18 semanas de gravidez, as vilosidades trofoblásticas que invadem a decídua do endométrio e o terço interno do miométrio alcançam o lúmen destas artérias e induzem intensa remodelação nos seus segmentos deciduais terminais e nos segmentos da camada interna do miométrio. Os segmentos invadidos perdem as camadas muscular lisa e a lâmina elástica, resultando em vasos mais dilatados e flácidos, por perda da capacidade de resposta a estímulos hormonais e neuronais. A dilatação terminal das artérias permite uma diminuição da velocidade e da resistência ao fluxo sanguíneo que chega aos espaços intervilosos, protegendo assim as vilosidades de danos e permitindo mais tempo de extração do oxigênio.(14, 15)

Na PE, a invasão trofoblástica é restrita aos segmentos deciduais periféricos das artérias espirais. Estas artérias sofrem uma remodelação incompleta e mantêm a camada de músculo liso e a lâmina elástica, ficando assim tortuosas, espessadas e menos dilatadas. A manutenção da camada muscular das artérias espirais permite a sensibilidade das mesmas a sinais hormonais e neuronais que facilitam a vasoconstrição. A fraca dilatação e a grande velocidade e resistência ao fluxo causam redução do aporte de oxigênio à placenta e danos nas vilosidades, desgastando-as e causando a passagem de microfragmentos das mesmas para a circulação materna. O dano nas vilosidades também causa a libertação de fatores pró-coagulantes no espaço interviloso causando ativação da cascata da coagulação, oclusão vascular e enfarte placentário.(14, 15)

Na porção terminal das artérias não remodeladas pode ocorrer aterosose aguda. Esta ocorre por incorporação subendotelial de células espumosas, por necrose fibrinóide e por infiltração linfocítica vascular. Este perfil inflamatório pró-aterogénico está aumentado na PE e contribui para a oclusão vascular placentária.(14, 15)

A remodelação das artérias espirais maternas depende da interação do sistema imunitário materno e fetal. O contacto íntimo do trofoblasto com as artérias espirais expõe o trofoblasto às células imunitárias maternas presentes na decídua. As células natural killer (NK) deciduais têm um papel importante na implantação e remodelação vascular, uma vez que a sua interação com os antígenos de histocompatibilidade major (HLA-C) do trofoblasto determina o grau de remodelação das artérias. Assim, se isótipo de HLA-C fetal for compatível com os recetores das células NK maternas ocorre a remodelação completa das artérias espirais e conseqüentemente uma gravidez normal. Se não forem compatíveis, a remodelação não ocorre e surge PE durante a gravidez.(14, 15)

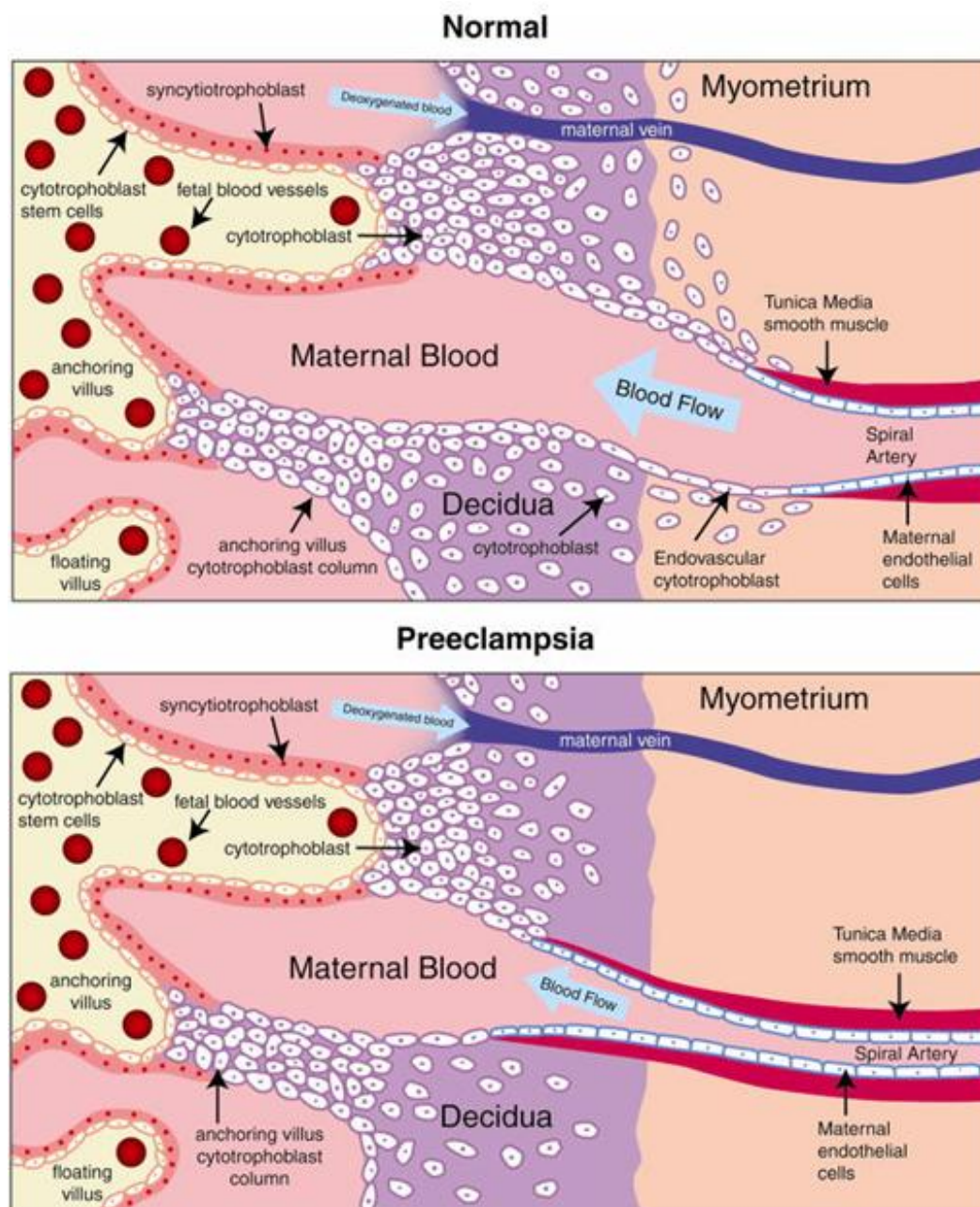


Figura 1: Formação anormal da placenta na pré-eclâmpsia.(16)

### 2.2.2. Segunda Fase

Do dano placentário resulta a passagem de micropartículas trofoblásticas e outras toxinas vasculares da unidade fetal para a circulação materna e pensa-se que isto contribua para a segunda fase, onde se verifica uma disfunção endotelial generalizada. (5)

Durante a gravidez normal, existem 3 proteínas pró-angiogénicas que favorecem a angiogénese placentária e influenciam a vasculatura sistémica: o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), o fator de crescimento placentário (P1GF) e o fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ). (14)

O VEGF é um fator pró-angiogénico que tem dois recetores endoteliais: o FLT1 (VEGFR-1) e o KDR (VEGFR-2). A inibição do VEGF induz alterações na vasculatura renal, hepática, cerebral, estando associada ao desenvolvimento de insuficiência renal manifestada pela proteinúria, insuficiência hepática com alteração nas enzimas hepáticas, dano cerebral associado a edema cerebral, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível e AVC. O VEGF promove a libertação de substâncias vasodilatadoras do endotélio e estimula a atividade do óxido nítrico (NO) na vasculatura. (14)

O P1GF é um homólogo do VEGF produzido pelo trofoblasto e parece atuar sinergicamente com este. Na gravidez normal é detetado na circulação a partir das 8 semanas de gestação, aumentando até às 32 e depois diminuindo até ao parto. O seu recetor endotelial é o FLT1 (VEGFR-1). (14)

TGF- $\beta$  está envolvido na angiogénese, homeostase vascular e na regulação da expressão de VEGF. A endoglina (ENG) é um co-recetor do TGF- $\beta$  nas células endoteliais e no trofoblasto. (14)

Numa gravidez complicada por PE, a placenta produz dois fatores anti-angiogénicos, a endoglina solúvel (sENG) e o receptor do fator de crescimento vascular endotelial solúvel (sFLT-1), que acedem à circulação materna e levam à produção de citocinas inflamatórias, à disfunção endotelial e ao aumento da reatividade vascular. (5)

A variante solúvel do recetor FLT1 (sFLT1) antagoniza a ação do VEGF e P1GF. Este recetor anti-angiogénico solúvel aprisiona o VEGF e o P1GF e impede a sua ligação aos seus recetores endoteliais FLT1 e KDR. Assim, o sFLT1 inibe a ação de VEGF e do P1GF sob o endotélio. Numa gravidez normal, os níveis de sFLT1 aumentam no terceiro trimestre e regressam aos níveis normais nas primeiras 48 horas após o parto. Na PE, os níveis de sFLT1 começam a aumentar 5 semanas antes do início dos sintomas e permanecem elevados toda a gravidez. Os níveis de sFLT1 relacionam-se com a gravidade da PE. (14)

Na PE, os níveis de P1GF são muito mais baixos do que os da gravidez normal e nos casos de PE precoce, a concentração de P1GF antes do início da doença é significativamente mais baixa, podendo estar relacionado com a fraca oxigenação da placenta. Baixos níveis de P1GF no primeiro trimestre antes do aumento do sFLT1 constituem um fator de risco para desenvolvimento de PE. (14)

A variante solúvel do recetor ENG (sENG) aprisiona o TGF- $\beta$  e impede a sua ação

reguladora sob a expressão de VEGF.(14) Estudos demonstram que níveis elevados de sENG estão envolvidos na patogênese da PE. Na gravidez normal os níveis de sENG estão estáveis até as 33 semanas, aumentando a partir daí até ao parto. Os níveis de sENG começam a aumentar prematuramente na PE precoce, a partir das 20 semanas, aumentando rapidamente até depois das 33 semanas; na PE tardia começam a aumentar às 25 semanas até às 33 semanas e a subida é mais lenta.(14)

O desequilíbrio entre os fatores angiogénicos e anti-angiogénicos constitui uma das causas de disfunção endotelial materna e consequentemente das complicações maternas da PE. Acredita-se que estas moléculas atuem sinergicamente com outras micropartículas trofoblásticas pró-inflamatórias, contribuindo para a ativação imunológica materna e para a cascata da coagulação, causando dano vascular e resultando num estado pró-trombótico.(5)

Várias vias têm sido propostas para além da produção dos fatores anti-angiogénicos solúveis pela placenta. Estas incluem deficiência da expressão da heme-oxigenase, hipóxia placentária, fatores genéticos, anticorpos contra o recetor da angiotensina, stress oxidativo, inflamação, sinalização alterada das células NK, e mais recentemente, deficiência da enzima COMT. Contudo estas vias são evidentes em modelos animais mas ainda se sabe pouco sobre elas em humanos, permanecendo desconhecidas as causas concretas de PE.(5)

O efeito final destas anormalidades é um estado de vasoconstrição, isquémia e disfunção multissistémica. A junção da disfunção endotelial, stress oxidativo, inflamação e hipercoagulabilidade presentes na PE parecem resultar num dano vascular cumulativo.(17)

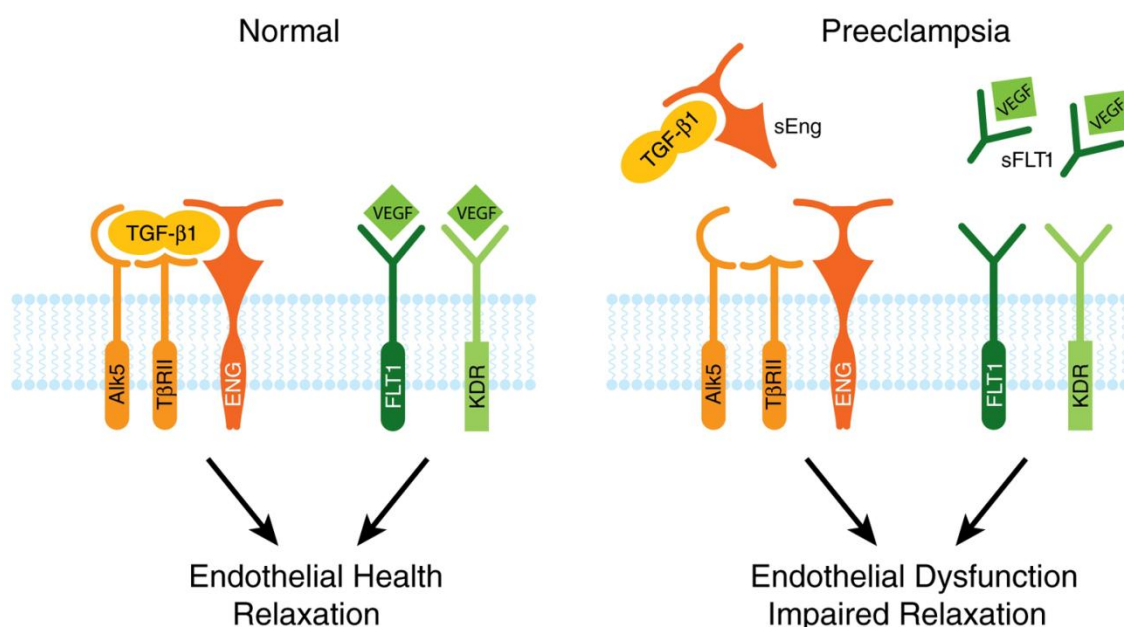


Figura 2: Resumo da patogênese da pré-eclâmpsia.(18)

## 2.3. Alterações Fisiológicas da Gravidez Normal

### 2.3.1. Coagulação e Função Hepática

Na gravidez assiste-se ao aumento da produção de fatores da coagulação pelo fígado, principalmente fibrinogénio, de onde resulta maior formação de fibrina com depósito nas paredes dos vasos uteroplacentários, e a uma diminuição da fibrinólise. A produção de prostaciclina pelo endotélio vascular impede a agregação plaquetária e destrói agregados plaquetários já formados. Para além do fibrinogénio, também os níveis plasmáticos dos fatores II, VII, VIII, IX, X, XII e Fator de Von Willebrand (FVW) aumentam durante a gravidez.(19, 20) Os níveis de proteína S diminuem progressivamente durante a gravidez e a resposta anticoagulante da proteína C ativada diminui. Também ocorre aumento do volume sanguíneo, estase venosa à medida que a capacidade dos vasos aumenta, e diminuição do retorno venoso, devido à pressão do útero gravídico sobre a veia cava inferior. Todas estas alterações resultam num estado de hipercoagulabilidade com uma redução de aproximadamente 20% do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT). Estas alterações fisiológicas terão um papel de prevenção das hemorragias do pós-parto mas contribuem para um maior risco de tromboembolismo venoso.(20)

A morfologia do fígado não se altera na gravidez. Pode-se registar um aumento da fosfatase alcalina, sem alterações significativas das transaminases e bilirrubina.(19)

### 2.3.2. Alterações Metabólicas

A gravidez normal caracteriza-se pela hiperplasia das células dos ilhéus da Langerhans. O estado gravídico é insulínogénico, observando-se uma resposta muito marcada de libertação de insulina em resposta a uma sobrecarga oral de glicose. Desde o início da gestação, muito antes de as necessidades fetais o justificarem, observa-se uma diminuição da glicémia materna em jejum em cerca de 10-20%, em resultado não só da maior produção de insulina, mas também de uma maior utilização periférica da glicose, do aumento do armazenamento do glicogénio e baixa produção de glicose pelo fígado.(19, 20)

À medida que as exigências fetais vão aumentando, as reservas maternas de glicose são mobilizadas, nomeadamente através de glicogenólise hepática. Contrastando com os baixos níveis da glicémia em jejum, a glicémia pós-prandial atinge valores mais elevados na gravidez, por ação do aumento da resistência periférica à insulina mediado pela hormona lactogénica da placenta e, em menor grau, pela prolactina e pelo cortisol. A resistência à insulina faz parte dos ajustamentos da fisiologia materna à gravidez. Durante a primeira metade da gravidez, o aumento dos níveis circulantes da insulina orientam o excesso de calorías maternas para a formação de reservas lipídicas e de glicogénio, mantendo-se baixos os valores da glicémia. Na segunda metade da gravidez, à medida que a placenta vai

produzindo maiores quantidades de hormonas com ação anti-insulina, a atividade da insulina é dificultada, aumentando os níveis de glicose para que esta fique disponível para o feto. A hipoglicémia relativa permite à mãe usar os lípidos como combustível e preserva a glicose e os aminoácidos para o metabolismo fetal.(19, 20)

Os perfis do colesterol e triglicéridos alteram-se depois da 9ª semana, de modo a suportar a síntese de esteroides e o crescimento fetal. Numa gravidez não complicada, o colesterol total (HDL e LDL) e os níveis de triglicéridos aumentam.(20) A hiperlipidemia da gravidez normal é conhecida por envolver um aumento de aproximadamente 3 vezes os níveis de triglicéridos e um aumento de 50% do colesterol total, principalmente LDL e fosfolípidos, que tipicamente voltam ao normal por volta das 6-10 semanas pós-parto.(13)

A gordura é acumulada durante o 2º trimestre e depois é mobilizada para suportar o crescimento fetal acentuado durante o 3º trimestre.(5, 21)

### 2.3.3. Alterações Cardiovasculares

As alterações major começam cedo na gravidez. Até ao termo, ocorre aumento do volume plasmático, cerca de 30-50% acima do volume basal.(20) Entre a 6ª e 8ª semana do puerpério o volume plasmático regressa aos valores pré-gravídicos, muitas vezes depois de ter tido um aumento transitório causado pela mobilização de líquido retido no espaço extravascular durante a gravidez.(19)

O aumento da volémia exige adaptações da morfologia do coração e dos grandes vasos. O miocárdio hipertrofia-se, havendo evidência quer histológica quer ecográfica de aumento da massa muscular e do volume telediastólico, bem como da contratilidade do miocárdio. As dimensões de ambos os ventrículos, na telediástole, aumentam nos dois últimos trimestres mas sem alterações nas dimensões telessistólicas do ventrículo esquerdo. O diâmetro da aurícula esquerda aumenta paralelamente à expansão da volémia, desde as semanas iniciais até atingir o máximo pela 30ª semana.(19)

O aumento registado no débito cardíaco (DC) no início da gravidez (20-30% nas primeiras semanas até 50% no final da gestação) ocorre à custa do aumento do volume sistólico (VS), que por sua vez se deve ao aumento da massa ventricular esquerda e ao aumento do volume telediastólico. Com a progressão da gravidez, o VS diminui mas o DC é mantido devido ao aumento da frequência cardíaca (FC). Estas alterações permitem ir de encontro ao aumento das demandas metabólicas fetais e maternas.(19-21)

Os ajustamentos que se verificam na árvore vascular e na volémia influenciam a PA. Na gravidez normal, a PA começa a diminuir por volta das 7 semanas de gravidez até as 32 semanas, quando começa gradualmente a aumentar até aos níveis observados antes da gravidez.(5)

Embora haja aumento do DC, pensa-se que esta diminuição da PA seja secundária à baixa resistência vascular sistémica, que se deve aos efeitos vasodilatadores de fatores aumentados durante este período, como por exemplo, o óxido nítrico, estrogénios,

progesterona, prostaglandinas, prolactina e relaxina.(5)

Como resultado dos efeitos relaxantes da progesterona sobre o músculo liso, a resistência vascular venosa diminui significativamente durante a gestação, o que reduz a velocidade do fluxo sanguíneo venoso e contribui para a estase, principalmente em decúbito.(19) O efeito vasodilatador da progesterona e de algumas prostaglandinas, como a prostaciclina, também diminuem a resposta das paredes arteriais aos vasopressores.(19, 20) A diminuição máxima da resistência vascular observa-se entre as 14-24 semanas, aumentando depois até ao termo, à medida que a PA retoma aos seus valores pré-gestacionais e o DC estabiliza ou decresce ligeiramente.(19)

O aumento do fluxo sanguíneo favorece a circulação uteroplacentária e a circulação renal, com aumento significativo da filtração glomerular. O sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel de relevo na proteção do organismo materno contra o efeito natriurético provocado pelo aumento da filtração glomerular e pelos elevados níveis de progesterona.(19)

## 2.4. Alterações da Gravidez com Pré-Eclâmpsia

### 2.4.1. Coagulação e Função Hepática

A ativação do sistema da coagulação é um fenómeno característico da PE, que se associa ao dano do endotélio vascular. Há uma maior incidência de resistência à proteína C ativada, deficiência de anti-trombina III e de proteína S, aumento dos anticorpos anticardiolipina, fator V de Leiden, inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1), fibronetina e hiper-homocisteinemia. Na PE, o estado de hipercoagulabilidade de uma gravidez normal está aumentado, evidenciando um desequilíbrio entre a fibrinólise e a coagulação, em favor da última. As perturbações do endotélio vascular expõem o sangue em contacto com o colagénio subendotelial, com conseqüente adesão plaquetária e deposição de fibrina nas paredes dos pequenos vasos, causando lesão dos órgãos-alvo e podendo ser o ponto de partida para o desencadeamento de coagulação intravascular disseminada (CID).(17, 22) O estado de hipercoagulabilidade reduz a pressão de fluxo à placenta, desencadeando a formação de trombos, piorando a disfunção endotelial e a isquémia placentária.(17)

As alterações hepáticas são ligeiras, com um pequeno aumento das transaminases e ligeira diminuição da produção proteica. Se o aumento das enzimas hepáticas for significativo estamos perante um agravamento clínico. Podem-se registar hemorragias na periferia dos espaços porta e, em situações graves, hemorragias subcapsulares associadas a dor no quadrante superior direito ou epigástrico.(22)

### 2.4.2. Alterações Metabólicas

As alterações metabólicas registadas na gravidez normal encontram-se exacerbadas na PE. Mulheres com PE apresentam um perfil lipídico compatível com o padrão aterosclerótico das DCV: a dislipidémia associada a aterosclerose (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento dos ácidos gordos e excesso de LDL oxidados) é frequente e placas ateroscleróticas são encontradas na placenta das mulheres com PE.(13, 17, 21, 23)

### 2.4.3. Alterações Cardiovasculares

Na gravidez normal assiste-se a uma expansão do volume plasmático, mas no quadro de PE, durante a segunda metade da gravidez, observa-se uma marcada redução da volémia à custa do plasma, a qual é proporcional à gravidade da HTA e ao grau de compromisso do crescimento fetal.(24)

Apesar de ocorrer uma diminuição da volémia na PE, há um aumento da sensibilidade das paredes vasculares aos vasoconstritores circulantes, induzindo um aumento da resistência vascular periférica e conseqüentemente um estado de vasoespasmo. Por essa razão, o quadro

de PE caracteriza-se pelo desenvolvimento de hipertensão materna, que exige adaptações da morfologia do coração e dos grandes vasos, superiores às ocorridas nas gravidezes não complicadas. O miocárdio sofre hipertrofia, a contratilidade cardíaca altera-se e a prevalência de disfunção global do ventrículo esquerdo (VE) assintomática é significativa. O diâmetro auricular aumenta pelas pressões existentes nas câmaras cardíacas.(24)

Uma das principais manifestações da progressão para estágio sintomático é a alteração da geometria e função do VE. Existem diferenças importantes quando se avaliam mulheres com PE que tiveram um parto de termo e um parto pré-termo, sendo as alterações mais significativas no último grupo.(24) Mulheres com PE pré-termo apresentam durante a gravidez aumento da resistência vascular, HTA, disfunção sistodiastólica global do ventrículo esquerdo (VE) e direito (VD), associadas a hipertrofia de ambos os ventrículos, remodelação da aurícula esquerda e déficit de relaxamento do miocárdio. A disfunção e hipertrofia do VD estão dependentes da disfunção e hipertrofia do VE e só na sua presença é que ocorrem. As mulheres com PE de termo registam durante a gravidez disfunção diastólica do VE e VD, hipertrofia de ambos os ventrículos e déficit de relaxamento do miocárdio.(24)

Um ano após a ocorrência de uma gravidez com PE, mulheres com PE pré-termo mantêm todas as características anteriormente apresentadas, exceto hipertrofia do VD, aumento da resistência vascular e HTA que apresentam resolução quase completas. As mulheres com PE e parto de termo apenas mantêm déficit de relaxamento do miocárdio.(24)

A remodelação/hipertrofia do VE na PE pode ser uma forma adaptativa de responder e minimizar o stress na parede cardíaca pelo súbito desenvolvimento de hipertensão na gravidez, contudo, a geometria alterada do VE no pós-parto não parece tratar-se de um fenómeno compensatório.(24)

O vasoespasmio vascular também afeta as arteríolas aferente e eferente renais e causa lesões glomerulares características, essencialmente pela proliferação mesangial e pelo espessamento da membrana basal, causando deposição de substância fibrilar, homogénea e densa, do tipo fibrina (endoteliose glomerular) no rim. A diminuição do fluxo e da filtração glomerulares, com aumento da permeabilidade da membrana basal dos capilares dos glomérulos, explica a proteinúria e o compromisso da função renal, cuja magnitude é diretamente proporcional ao grau de lesão capilar.(22)

O sistema nervoso central pode estar sujeito a hiperémia, edema, trombose e hemorragias.(22)

## Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

Tabela 2: Resumo das alterações ocorridas durante uma gravidez normal e uma gravidez complicada por PE.

Alterações:	Gravidez Normal	Gravidez complicada por PE
Coagulação	<p>Aumento do fibrinogénio e dos fatores II, VII, VIII, IX, X, XII, FVW;</p> <p>Diminuição dos níveis de proteína C e S;</p> <p>Redução do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada em 20%;</p> <p>Estase venosa.</p>	<p>Resistência à proteína C, défice de proteína S, défice de anti-trombina III, aumento dos anticorpos anticardiolipina, fator V de Leiden, inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1), fibronetina e hiper-homocisteinemia, CID;</p> <p>Trombos placentários e em órgãos-alvo.</p>
Função hepática	<p>Aumento da fosfatase alcalina, sem alterações significativas das transaminases e bilirrubina.</p>	<p>Pequeno aumento das transaminases e ligeira diminuição da produção proteica;</p> <p>Hemorragias na periferia dos espaços porta e, em situações graves, hemorragias subcapsulares.</p>
Metabólicas	<p>Aumento da produção de insulina e diminuição da glicémia em jejum no início da gravidez. Glicose pós-prandial elevada por aumento da resistência à insulina. Na segunda metade da gravidez, aumento dos níveis de glicose disponíveis para o feto;</p> <p>Aumento do colesterol total e triglicéridos.</p>	<p>Exacerbação das alterações da gravidez normal;</p> <p>Ateromas placentários.</p>
Cardiovasculares	<p>Aumento do volume plasmático total;</p> <p>Hipertrofia do miocárdio, aumento do volume telediastólico e da contratilidade miocárdica, aumento do volume da aurícula esquerda, ventrículo esquerdo e direito;</p> <p>Aumento do DC à custa inicialmente do aumento do VS e mais tarde da FC;</p> <p>Diminuição da resistência vascular periférica e diminuição da PA;</p> <p>Aumento do fluxo renal e filtração glomerular.</p>	<p>Aumento do volume plasmático na primeira metade da gravidez e redução marcada na segunda metade;</p> <p>Aumento da resistência vascular periférica, HTA;</p> <p>Hipertrofia do miocárdio, aumento da aurícula esquerda, VE, VD, disfunção sistodiastólica global de ambos os ventrículos, défice de relaxamento do miocárdio;</p> <p>Endoteliose glomerular, redução do fluxo e filtração renal, proteinúria.</p>

## 3. Futuro risco cardiovascular

Pensava-se, até há pouco tempo, que uma primigesta com PE prévia não teria sequelas cardiovasculares a longo prazo, contudo, evidências recentes têm mostrado o contrário. Vários estudos têm demonstrado uma relação entre a PE e o desenvolvimento de hipertensão, fenômenos tromboembólicos, doença cardíaca e cerebrovascular, doença vascular periférica e doença renal.

Ainda não há certeza se a PE é um fator de risco no desenvolvimento destas doenças ou se é apenas uma patologia desenvolvida por uma disfunção endotelial de base, assintomática, que num período de stress como o da gravidez se manifesta na forma de PE e mais tarde no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

### 3.1. Objetivos e Questão de Investigação

A problemática em que assenta a presente revisão sistemática tem por base compreender se a pré-eclâmpsia influencia o risco cardiovascular da mulher a longo prazo.

A presente investigação tem como objetivos gerais:

- Avaliar a relação da pré-eclâmpsia como fator de risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (doença cardíaca, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, e tromboembolismo), de hipertensão e de doença renal da mulher a longo prazo.

Os objetivos específicos desta investigação são:

- Realizar uma revisão sistemática de estudos que determinem e descrevam o tipo de eventos cardiovasculares específicos associados à pré-eclâmpsia a longo prazo.
- Discutir as vantagens e desvantagens da avaliação do risco cardiovascular da mulher com pré-eclâmpsia prévia.

## 3.2. Metodologia

### 3.2.1. Desenho da Revisão

A abordagem metodológica assentou numa revisão sistemática descritiva do tipo quantitativo, que permitiu a análise de uma ampla diversidade de estudos.

### 3.2.2. Fontes de Informação

A pesquisa de literatura do presente estudo foi efetuada formalmente na base de dados MEDLINE, utilizando como interface a PubMed.

Foram considerados estudos de coorte prospetivos (CP) e retrospectivos (CR), revisões sistemáticas e meta-análises (MA) que preenchessem os seguintes critérios:

- Data de publicação - incluir artigos publicados nos últimos 10 anos (Dezembro de 2006-Dezembro de 2016);
- Idioma - incluir os artigos publicados nos idiomas: Inglês e Português;
- Publicação - incluir artigos publicados em jornais e revistas científicas;
- População do estudo - incluir artigos cujas populações-alvo sejam constituídas por humanos do sexo feminino;
- Disponibilidade do texto: incluir artigos com abstract e texto completo.

Algumas referências bibliográficas dos artigos selecionados na pesquisa foram também utilizadas como referências nesta revisão sistemática da literatura por serem pertinentes para a questão apresentada.

As palavras-chave utilizadas nesta pesquisa foram: "Pre-Eclampsia"[Mesh] AND ("future cardiovascular risk" OR "cardiovascular disease risk" OR "long-term cardiovascular risk" OR "risk of cardiovascular disease" OR "cardiovascular sequelae" OR "cardiovascular complication" OR "cardiovascular disease" OR "cardiovascular risk"). Recorreu-se ao medical subject headings (Mesh) para inclusão de todos os descritores associados ao termo pré-eclâmpsia.

### 3.2.3. Critérios de Elegibilidade

Critérios de Inclusão:

- Estudos coorte retrospectivos e prospectivos e estudos de revisão sistemática com meta-análise.
- Artigos com referência a resultados cardiovasculares em mulheres de qualquer idade, qualquer número de gestações e qualquer grau de gravidez de PE que tivessem tido história de pré-eclâmpsia e que tenham sido comparadas com mulheres normotensas/sem complicações na gravidez (grupo controle). A amostra de mulheres com PE terá que ter sido obtida através de registros médicos/base de dados e não por auto-reporte da doença. Apenas foram incluídos estudos que fizessem referência à investigação de mulheres com pré-eclâmpsia, independentemente da sua definição, e que não apresentassem antes e durante a gravidez os resultados primários a seguir referidos.
- Estudos que apresentassem pelo menos 100 pacientes, cujos resultados primários surgissem apenas depois de 6 semanas após o parto (período definido para a resolução da PE) e que apresentassem um follow-up médio de pelo menos 5 anos.
- Querendo saber se a PE está independentemente associada a eventos cardiovasculares a longo prazo, foram selecionados estudos que apresentassem medidas de efeito relativo, como Odds Ratio (OR), Risco Relativo (RR) e Hazard Ratio (HR), ajustados para fatores de confusão.

Os resultados primários incluídos foram: diagnóstico de **eventos cardíacos fatais ou não fatais** (doença cardíaca isquêmica, incluindo enfarte agudo do miocárdio e angina de peito, insuficiência cardíaca, revascularização coronária e aterosclerose); **doença cerebrovascular fatal ou não fatal** (acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquêmico); **doença arterial periférica**; **tromboembolismo** (trombose venosa profunda e embolia pulmonar); **doença renal e hipertensão arterial**.

### 3.2.4. Extração dos Dados e Qualidade dos estudos

Os seguintes dados foram obtidos a partir de cada estudo: primeiro autor do estudo, data de publicação, local de realização do estudo, tipo de estudo, condições estudadas, número de mulheres com pré-eclâmpsia em relação ao número de mulheres em estudo (pré-eclâmpsia e controlos), follow-up médio, resultado primário, risco de DCV no futuro (odds ratio (OR), risco relativo (RR) e hazard ratio (HR) e respetivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%)), controlo dos fatores de confusão/grau de ajustamento.

A avaliação da qualidade dos estudos teve por base o questionário *Critical Appraisal Skills Programme*, aprovado e nomeado pelo *Cochrane Handbook*. O questionário incluiu questões relacionadas com objetivo do estudo (clareza e especificidade), critérios de inclusão e exclusão da amostra e tamanho da mesma, forma de avaliação da exposição ao fator a estudar e dos resultados primários, ajustamento para fatores de confusão, tempo de seguimento e se o seguimento foi completo para todos os indivíduos.

### 3.3. Resultados

#### 3.3.1. Descrição dos Estudos

Após a aplicação da estratégia de pesquisa apresentada, identificaram-se um total de 294 potenciais estudos passíveis de serem incluídos na revisão sistemática (Figura 3). Após uma análise dos seus títulos e resumos foram selecionados 47 estudos para leitura integral, tendo-se excluído os restantes pelas seguintes razões: assunto ou resultados não relacionados com a presente pesquisa, estudos decorrentes no período da gravidez. Dos 47 estudos, um foi excluído por impossibilidade de obter texto completo.

Após a leitura integral dos 46 estudos, 7 foram selecionados por preencherem os critérios de inclusão definidos. Das referências bibliográficas dos artigos selecionados para leitura integral foram obtidos 17 para avaliação do cumprimento dos critérios de inclusão, tendo sido selecionados 12.

No total, 19 estudos cumpriram os critérios de inclusão e foram usados na presente revisão sistemática.

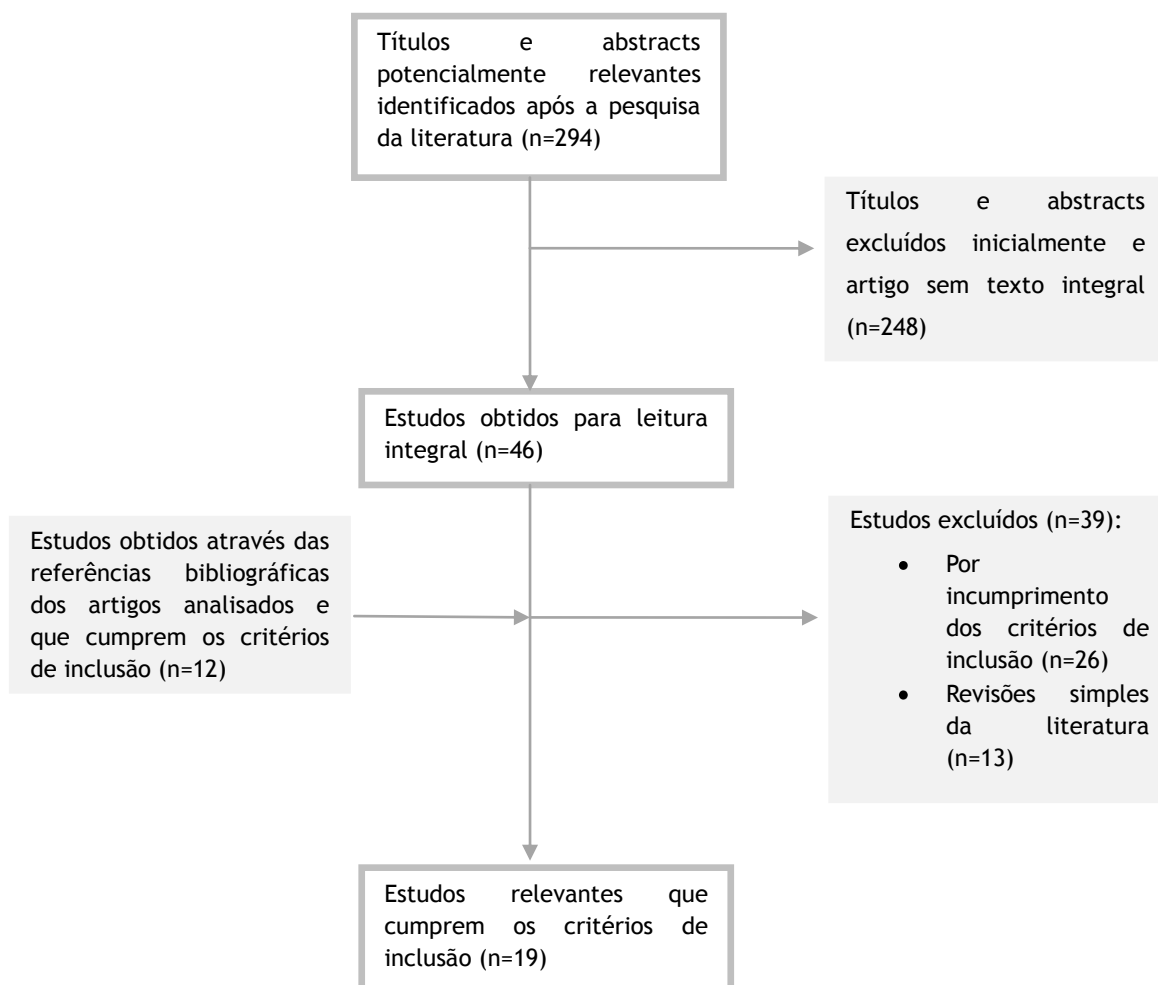


Figura 3: Processo de inclusão dos estudos.

### 3.3.2. Síntese dos Resultados

#### 3.3.2.1. Hipertensão Arterial

Na tabela 3 são apresentados dados relativos a 6 estudos cujos resultados demonstram um risco de desenvolver hipertensão 2 a 4 vezes superior em mulheres com antecedentes de PE quando comparadas com mulheres com gravidezes sem complicações (grupo controlo).

Hannaford et al. conduziu um estudo prospetivo com um follow-up médio de 12,5 anos e encontrou no grupo de mulheres com história de PE, um risco de desenvolver hipertensão no futuro 2.35 vezes superior ao risco do grupo controlo.(25)

Marin et al., analisou mulheres espanholas durante cerca de 14 anos e mostrou uma prevalência de HTA crónica de 38% no grupo de mulheres com PE, sendo o risco de HTA crónica a longo prazo 3.7 vezes superior em relação ao grupo controlo.(26)

Drost et al. demonstrou que o início precoce de PE na gravidez correlaciona-se com maior risco de hipertensão no futuro: 43% das mulheres com PE precoce eram hipertensas 10 anos depois da gravidez e apresentavam um risco de HTA crónica a longo prazo 3.59 vezes superior em relação ao grupo controlo.(27)

Wilson et al. encontrou um risco 3.19 vezes superior de desenvolver HTA na população com PE em relação à população controlo, num estudo com um follow-up de 32 anos.(28)

Nas meta-análises de Bellamy et al. e Brown et al. também foi demonstrada uma associação da PE com o risco de desenvolvimento de HTA crónica (RR: 3.70 e 3.13 respetivamente).(29, 30)

Lykke et al. conduziu um estudo retrospectivo durante cerca de 15 anos e registou que mulheres com história de PE têm um risco de desenvolver HTA no futuro 4.07 vezes superior ao das mulheres normotensas na gravidez. Demonstrou, também, existir uma relação entre o risco de desenvolver HTA no futuro e a gravidade da PE (HR: 3.61 e 6.07 após PE ligeira e grave, respetivamente).(31)

Magnussen et al., realizou um estudo prospetivo com um follow-up médio de 16.5 anos, e assim como Lykke et al., demonstrou que o risco de desenvolver HTA crónica pode ser dose-risco dependente: em mulheres com duas ou três gravidezes, PE na segunda ou terceira gravidez associava-se a maior PA ao follow-up do que nas mulheres cuja PE ocorreu na primeira gravidez, e a PA mais alta registou-se nas mulheres cuja PE ocorreu na 3ª gravidez. Em mulheres que tiveram PE na primeira e na segunda gravidez, a PA também foi substancialmente mais alta do que no grupo controlo e nos grupos com PE na primeira ou na segunda gravidez (RR no estudo de Lykke et al. de 2.70, 4.34, 6.00 quando a PE ocorreu na 1ª, 2ª ou ambas as gravidezes, respetivamente). A associação entre PE e HTA crónica é mais forte quanto maior a idade materna e a paridade.(31, 32)

### Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

Tabela 3: Características dos estudos relativos ao risco de desenvolvimento de Hipertensão Arterial após a PE.

Estudo/País	Tipo de estudo	Condições estudadas	Nº mulheres com pré-eclâmpsia/nº total de mulheres	Follow up médio (anos)	Resultado primário	Risco de DCV no futuro (IC 95%)	Grau de ajustamento
Hannaford et al.; 1997; Reino Unido(25)	CP	PE	2371/17202	12,5	HTA	RR: 2.35 (2.08-2.65)	Idade materna; tabagismo; status socioeconómico.
Marin et al.; 2000; Espanha(26)	CR e CP	PE	80/166	13.6	HTA	OR: 3.7 (1.7-7.9)	IMC; status socioeconómico; hipercolesterolemia; DM2.
Wilson et al.; 2003; Escócia(28)	CR	PE	1043/1839	32	HTA	RR: 3.19 (1.21-8.39)	Idade materna; status socioeconómico.
Lykke et al.; 2009; Dinamarca(31)	CR	PE ligeira	26810/774838	14.6	HTA	HR: 3.61 (3.43-3.80)	Idade materna; ano do parto; DM2; parto pré-termo; nado morto; feto pequeno para a idade gestacional; descolamento da placenta.
		PE grave	7016/774838			HR:6.07 (5.45-6.77)	
Magnussen et al.; 2009; Noruega(32)	CP	PE	661/15065	16.5	HTA	OR: 3.1 (2.2-4.3)	Idade materna; tabagismo; status socioeconómico; IMC.
Drost et al.; 2011; Holanda(27)	CR	PE	339/671	10	HTA	OR: 3.59 (2.48-5.20)	Idade; número de anos pós-parto; tabagismo.

### 3.3.2.2. Doença Cardiovascular

Na tabela 4 são apresentados dados relativos a 11 estudos cujos resultados estabelecem um risco de desenvolver DCI, AVC e tromboembolismo cerca de 2 vezes superior ao grupo controle.

- Doença cardíaca isquêmica (DCI)

Kessous et al., que realizou um estudo retrospectivo com um follow-up médio de 11.2 anos, e assim como Hannaford et al., demonstrou que a PE está associada a um aumento do risco de DCI. No estudo conduzido por Hannaford et al., quando comparadas com as mulheres com gravidezes não complicadas, as mulheres com história de PE tiveram um aumento significativo do risco de EAM (RR: 2.24) e angina de peito (RR: 1.53), perfazendo um risco total de DCI de 1.65.(25) No estudo de Kessous et al. o risco global de DCI foi de 1.7.(33) Wilson et al. obteve um valor de 0.89 para a relação entre história de PE e risco de desenvolver DCI, contudo este resultado não alcançou a significância estatística.(28)

Wikström et al. e Lykke et al. analisaram retrospectivamente uma coorte durante cerca de 15 anos e determinaram que existe um relação entre a gravidade da PE e o risco de DCI. Ao analisarem o grupo de mulheres com história de PE, encontraram um aumento do risco de DCI superior no grupo com PE grave em relação à PE ligeira (RR: 1.9 e 2.8 na PE ligeira e grave, HR:1.57 e 1.61 na PE ligeira e grave, em cada estudo respetivamente).(31, 34)

As meta-análises de Bellamy et al., McDonald et al. e Brown et al. registaram aumentos significativos do risco de desenvolvimento de DCI no futuro em mulheres com história de PE (RR: 2.16, 2.33; OR: 2.28, respetivamente).(29, 30, 35)

Irgens et al. realizou um estudo retrospectivo com um follow-up médio de 13 anos em que avaliou o risco a longo prazo de morte por DCI após história de PE. Determinou que mulheres com história de PE e gravidez pré-termo tinham uma maior associação com a morte por DCI (RR: 8.12) que gravidezes de termo com PE (RR: 1.65) quando comparadas com gravidezes de termo não complicadas.(36)

Smith et al., que realizou um estudo retrospectivo com um follow-up médio de quase 17 anos, e Wilson et al. estabeleceram uma relação entre a história de PE e o risco de morte por DCI (HR: 1.70 e RR: 1.95, respetivamente).(37) Mongraw-Chaffin et al., no seu estudo prospetivo com um follow-up médio de 37 anos, estabeleceu a mesma associação (HR:2.14).(38)

Cirillo et al., que analisou uma população retrospectivamente durante cerca de 50 anos, e Mongraw-Chaffin et al. verificaram que o risco era superior quanto mais precoce fosse o desenvolvimento da PE (HR na PE $\leq$ 34 semanas: 3.6 e 9.54, e HR na PE $>$ 34 semanas: 2.00 e 2.08, respetivamente).(38, 39)

- Doenças cérebro-cardiovasculares

Lykke et al. também demonstrou existir uma relação entre o risco de desenvolver doença cerebrovascular no futuro e a gravidade da PE (HR: 1.43 e 1.58 na PE ligeira e grave, respetivamente).(31) Hannaford et al. e Wilson et al. fizeram a mesma análise mas não obtiveram valores com significância estatística.(25, 28)

As meta-análises de Bellamy et al., McDonald et al. e Brown et al. registaram aumentos significativos do risco de desenvolvimento de doença cerebrovascular no futuro em mulheres com história de PE (RR: 1.81, 2.03, OR: 1.76, respetivamente).(29, 30, 35)

Irgens et al. avaliou o risco a longo prazo de morte por causa cerebrovascular após história de PE. Determinou que mulheres com história de PE e gravidez pré-termo tinham uma maior associação com a morte por causa cerebrovascular (RR: 5.08) que gravidezes de termo com PE (RR: 0.98) quando comparadas com gravidezes de termo não complicadas.(36)

Wilson et al. observou que o risco de morte por causa cerebrovascular era 3.59 vezes superior nas mulheres com história de PE quando comparadas com os controlos.(28)

Kestenbaum et al. determinou um aumento do risco de DCI e AVC em ambos os subgrupos com PE prévia (HR: 2.2 e 3.3. na PE ligeira e grave, respetivamente).(40)

Ray et al. demonstrou um risco 2.1 vezes superior de DCI, AVC e DAP nas mulheres com PE.(41)

Lykke et al. determinou um risco de 1.67 e 1.71 nos grupos com PE ligeira e grave de desenvolver ICC no futuro.(31)

Lykke et al. e Kessous et al. demonstraram que o risco de desenvolver qualquer DCV era dependente do efeito dose-risco, isto é, numa múltipara o risco de DCV é superior se a PE se desenvolve na última gravidez ou em mais do que uma gravidez.(31, 33)

Hannaford et al. observou um risco de 1.21 de desenvolver DAP no futuro, no grupo de mulheres com história de PE, contudo esse resultado não apresentou significância estatística.(25) A meta-análise de McDonald et al. mostrou um risco de DAP no grupo de mulheres com história de PE de 1.87 e um risco de mortalidade por causa CV de 2.29.(35)

- Tromboembolismo

Hannaford et al. determinou um aumento do risco de eventos tromboembólicos no grupo de mulheres com história de PE (RR: 1.62).(25) Kestenbaum et al. e Lykke et al. demonstraram existir uma relação entre o risco de tromboembolismo no futuro e a gravidade da doença hipertensiva na gravidez (HR na PE ligeira: 1.4 e 1.53; HR na PE grave: 2.3 e 1.91, em cada estudo respetivamente).(31, 40)

A meta-análise de Bellamy et al. registou um aumento significativo do risco de tromboembolismo no futuro em mulheres com história de PE (RR: 1.79).(29)

## Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

Tabela 4: Características dos estudos relativos ao risco de desenvolvimento de Doença Cardiovascular após a PE.

Estudo/Data/ País	Tipo de estudo	Condições estudadas	Nº mulheres com pré- eclâmpsia/nº total de mulheres	Follow up médio (anos)	Resultado primário	Risco de DCV no futuro (IC 95%)	Grau de ajustamento
Hannaforde et al.; 1997; Reino Unido(25)	CP	PE	2371/17202	12,5	<b>DCI total</b>	RR: 1.65 (1.26-2.16)	Idade materna; tabagismo; status socioeconómico.
					<b>Doença Cerebrovascular</b>	RR: 1.39 (0.89-2.16)	
					<b>DAP</b>	RR: 1.21 (0.68-2.17)	
					<b>Tromboembolismo</b>	RR: 1.62 (1.09-2.41)	
Irgens et al.; 2001; Noruega(36)	CR	PE das 16-36 semanas (Pré-termo)	2649/626272	13	<b>Morte por DCI</b>	HR: 8.12 (4.31-15.33)	Idade materna; ano do parto.
					<b>Morte por AVC</b>	HR: 5.08 (2.09-12.35)	
		PE ≥ 37 semanas (termo)	21506/626272		<b>Morte por DCI</b>	HR: 1.65 (1.01-2.70)	
					<b>Morte por AVC</b>	HR: 0.98 (0.50-1.91)	

Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

Smith et al.; 2001; Escócia(37)	CR	PE	22781/129290	16.9	Morte por DCI	HR: 1.7 (0.9-3.3)	Idade materna; Status Socioeconómico, peso materno, hipertensão.
Wilson et al.; 2003; Escócia(28)	CR	PE	1043/1839	32	DCI	RR: 0.89 (0.56-1.40)	Idade materna; status socioeconómico.
					Morte por DCI	RR: 1.95 (0.90-4.21)	
					Doença cerebrovascular	RR: 2.10 (1.02-4.32)	
					Morte por Doença cerebrovascular	RR: 3.59 (1.04-12.4)	
Kestenbaum et al.; 2003; EUA(40)	CR	PE ligeira	15508/113454	7.8	Eventos CV (DCI e AVC)	HR: 2.2 (1.3-3.6)	Idade; nº partos; ano do parto.
					Tromboembolismo	HR: 1.4 (0.9-2.2)	
			Eventos CV (DCI e AVC)		HR: 3.3 (1.7-6.5)		
		PE grave	5044/113454		Tromboembolismo	HR: 2.3 (1.3-4.2)	
Ray et al., 2005, Canadá(41)	CR	PE	36982/987867	8.7	DCV (DCI+AVC+DAP)	HR:2.1 (1.82-2.42)	Idade materna, Tabagismo, status socioeconómico, diabetes gestacional, dislipidémia, hipertensão, DM tipo 2, doença renal, obesidade.

Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

Wikström et al., 2005, Suécia(34)	CR	PE ligeira	9718/395614	15	DCI	RR:1.9 (1.6-2.2)	Idade materna, status socioeconómico.
		PE grave	2815/395614			RR: 2.8 (2.2-3.7)	
Lykke et al.; 2009; Dinamarca(31)	CR	PE ligeira	26810/774838	14.6	DCI	HR: 1.57 (1.44-1.72)	Idade materna; ano do parto; DM2; parto pré-termo; nado morto; feto pequeno para a idade gestacional; descolamento da placenta.
					ICC	HR: 1.67 (1.41-1.97)	
		Tromboembolismo	HR: 1.53 (1.32-1.77)				
		AVC	HR: 1.43 (1.30-1.58)				
		DCI	HR:1.61 (1.34-1.94)				
		ICC	HR: 1.71 (1.22-2.40)				
PE grave	7016/774838	Tromboembolismo	HR: 1.91 (1.35-2.70)				
		AVC	HR: 1.58 (1.23-2.03)				

### Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

Mongraw-Chaffin et al.; 2010; EUA(38)		PE global				HR: 2.14 (1.29-3.57)	
	CP	PE $\leq$ 34 semanas	481/14403	37	Morte por DCI	HR: 9.54 (4.50-20.26)	Hipertensão; restrição de crescimento intra-uterino; status socioeconómico.
		PE $>$ 34 semanas				HR: 2.08 (1.26-3.44)	
Kessous et al.; 2014; Israel(33)	CR	PE	7824/96370	11.2	DCI	HR: 1.7 (1.6-1.9)	Idade materna; nº partos; DM; obesidade; tabagismo.
Cirillo et al; 2015; EUA(39)	CR	PE $\leq$ 34 semanas	464/14062	50	Morte por DCI	HR: 3.6 (1.04-12.19)	Idade materna; raça; IMC; tabagismo.
		PE $>$ 34 semanas				HR: 2.0 (1.18-3.46)	

### 3.3.2.3. Doença Renal

A tabela 5 apresenta os resultados de 3 estudos e uma meta-análise, verificando-se no grupo de mulheres com história de PE um risco de desenvolver doença renal 3 a 4 vezes superior ao do grupo de controlo.

Vikse et al. realizou um grande estudo retrospectivo de uma coorte norueguesa, com um follow-up médio de 26,5 anos após a gravidez, e demonstrou um risco relativo de doença renal terminal em mulheres com história de PE de 3.2. Também demonstrou que o risco de desenvolver DRC era dependente do efeito dose-risco, isto é, numa múltipara o risco de DRC é superior se a PE se desenvolve na última gravidez ou em mais do que uma gravidez. Tal como na DCV e na HTA crónica, o nascimento pré-termo (devido à gravidade da PE) está associado a um maior risco de doença renal terminal.(42)

Kessous et al. determinou que o risco de internamento por doença renal era 3.7 vezes superior no grupo de mulheres com PE.(33)

Wilson et al. encontrou um risco de 1.27 de desenvolver doença renal no grupo de mulheres com história de PE, contudo não apresentou significância estatística.(28)

Nos 7 estudos analisados por McDonald et al. as principais medidas estudadas foram a função renal e microalbuminúria. Embora a maioria dos estudos envolvidos fosse pequena, eles demonstram uma tendência para o aumento da microalbuminúria nas pacientes com história de PE (RR:4.31). Nesta meta-análise também foi demonstrada a relação entre a gravidade da PE e o aumento do risco de doença renal, sendo que mulheres com história de PE ligeira apresentaram aproximadamente metade do risco apresentado pelas mulheres com PE grave (RR: 4.64 e 8.17, respetivamente).(43)

## Valor do Prognóstico a Longo Prazo da Pré-Eclâmpsia no Risco Cardiovascular

Tabela 5: Características dos estudos relativos ao risco de desenvolvimento de Doença Renal após a PE.

Estudo/País	Tipo de estudo	Condições estudadas	Nº mulheres com pré-eclâmpsia/nº total de mulheres	Follow up médio (anos)	Resultado primário	Risco de DCV no futuro (IC 95%)	Grau de ajustamento
Wilson et al.; 2003; Escócia(28)	CR	PE	1043/1839	32	<b>Doença Renal</b>	RR: 1.27 (0.81-1.98)	Idade materna; status socioeconómico.
Vikse et al; 2008; Noruega(42)	CR	PE	20918/570433	26,5	<b>Doença Renal estadio terminal</b>	RR: 3.2 (2.2-4.5)	Idade materna; ano do parto; estado civil; nado morto; malformação congénita do filho.
McDonald et al; 2010; Canadá(43)	MA	PE global	273/606	7.1	<b>Doença Renal</b>	RR: 4.31 (2.70-6.89)	Hipertensão; DM.
		PE ligeira				RR: 4.64 (2.47-8.70)	
		PE grave				RR: 8.17 (1.19-44-93)	
Kessous et al.; 2014; Israel(33)	CR	PE	7824/96370	11.2	<b>Doença Renal</b>	HR: 3.7 (2.3-6.0)	Idade materna; nº partos; DM; obesidade; tabagismo.

### 3.4. Discussão

Nesta revisão sistemática foi possível determinar que mulheres com história de pré-eclâmpsia têm um aumento do risco de desenvolver, a longo prazo, hipertensão arterial (2-4 vezes superior), doença renal (3-4 vezes superior), doença cardiovascular (2 vezes superior), quando comparadas com mulheres com gravidezes não complicadas, após ajustamento para muitos fatores de confusão. A maioria dos estudos selecionados fez ajustamentos para fatores de risco cardiovascular, como a idade materna, status socioeconómico e tabagismo, alguns ajustaram para DM, IMC ou obesidade, doença renal, HTA e dislipidémia.

Pela análise dos resultados é possível observar uma relação entre a gravidade da PE e o risco de desenvolvimento de HTA, DCV e doença renal: quanto mais grave for a PE maior será o risco de desenvolvimento destas patologias. O mesmo se verifica em relação ao momento de início da PE, podendo sugerir o envolvimento de mecanismos fisiopatológicos diferentes entre a PE precoce e tardia.

Também podemos observar um efeito dose-resposta ou dose-risco no que respeita à recorrência da PE e em que gravidez ela surge: múltiplas gravidezes com PE apresentaram um risco superior de HTA, DCV e doença renal quando comparadas com uma única gravidez complicada por PE. Quando múltiparas apresentavam PE na última gravidez, o seu risco era superior ao de apresentar nas gravidezes anteriores, estando este facto possivelmente relacionado com a associação da lesão endotelial causada pela PE e o desgaste endotelial associado ao aumento da idade.

Os resultados desta revisão sistemática sugerem que a PE é um importante fator de risco de desenvolvimento prematuro de DCV, uma vez que, a maioria dos estudos incluídos demonstraram eventos em mulheres em idade pré-menopausa, apresentando ainda proteção hormonal contra eventos cardiovasculares.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento do RCV nas mulheres com história de PE ainda não são bem entendidos mas sabe-se que a disfunção endotelial presente durante o estado de PE na gravidez, associado à aterosclerose, persiste vários anos após a gravidez. Até 3 anos pós-parto, mulheres com história de PE demonstram compromisso da vasodilatação. Embora os níveis de sFLT1 reduzam após a gravidez, estes permanecem ligeiramente elevados e podem contribuir para a permanência da disfunção endotelial e para o elevado RCV das mulheres com história de PE.(5) Alguns estudos, mostram que os níveis sFLT1 permanecem elevados até uma média de 18 meses pós-parto, independentemente do IMC, PA e tabagismo.(14)

Evidências têm demonstrado que a PE e a DCV partilham muitos fatores de risco como a obesidade, DM, HTA e doença renal, e mulheres que os apresentem antes da gravidez têm um risco mais elevado para desenvolver PE. Da mesma forma, a resistência à insulina e a inflamação subclínicas, também fatores de risco para DCV, predispõem a PE e persistem durante mais de 30 anos depois a doença.(14)

O aumento do risco de DCV nas mulheres com história de PE pode dever-se a fatores

de risco prévios à gravidez que foram desmascarados neste período de stress metabólico, revelando o fenótipo de DCV subclínica muito antes da doença se manifestar, ou pode dever-se aos danos endoteliais causados pela própria PE no período da gravidez que se perpetuam ao longo da vida com o envelhecimento.

### 3.4.1. Forças e Limitações

A presente revisão sistemática apresentou as seguintes limitações: alguns estudos selecionados apresentaram erros de classificação da PE, levando a uma possível subestimação da exposição, este facto pode dever-se aos diferentes critérios de diagnóstico de PE usados; incapacidade de selecionar estudos com ajustamento para os mesmos fatores de risco e para uma maior variedade de fatores de risco; a existência de poucos estudos que avaliassem certos resultados primários, como por exemplo a DAP; a maioria dos estudos foi realizada nos mesmos países envolvendo populações semelhantes (Europa Ocidental, América e Canadá), não abrangendo todas as populações de mulheres com PE; a presente revisão não teve segundos revisores por se tratar de uma dissertação individual, o que pode ter comprometido a seleção de estudos; a exclusão de estudos por falta de acesso à informação poderá ter omitido estudos que cumpriam os critérios de inclusão; alguns estudos selecionados não apresentam toda a informação relevante pelo que pode influenciar os resultados finais; nenhum estudo permitiu determinar se a PE é um fator de risco independente de DCV.

As forças desta revisão foram: a seleção de estudos com ajustamento para fatores de RCV que permitem mostrar que a PE é mais do que uma combinação de fatores de risco e que ela própria pode constituir um fator de risco individual para o desenvolvimento de DCV; a seleção de vários estudos prospetivos, permitindo acompanhar o período de latência entre o início da disfunção endotelial da PE e o desenvolvimento de DCV, e uma recolha de dados com menos viés; o largo período de follow-up, acompanhando mulheres desde a idade fértil até ao período de pré-menopausa; estudos com grandes amostras; os estudos selecionados obtiveram os seus dados em registos médicos, sendo mais fidedignos que o auto-reporte.

### 3.4.2. Implicações na prática clínica: seguimento pós-parto

Um estudo de Heidrich et al. avaliou o conhecimento de médicos ginecologistas/obstetras relativamente ao RCV das mulheres após a PE. Os autores concluíram que a maioria estava ciente do risco, contudo falhavam no seguimento e aconselhamento dessas doentes.(44) Um outro estudo, realizado na Holanda, avaliou a forma de seguimento de mulheres com história de PE pelos seus médicos de família e foi possível concluir que apesar das evidências de aumento do RCV nessas mulheres, o seguimento realizado era insuficiente e subdesenvolvido.(45)

Em 2011, a Associação Americana do Coração (AHA) introduziu pela primeira vez as doenças hipertensivas da gravidez no algoritmo de avaliação do score de RCV, considerando a PE um fator de risco de DCV.(46) Em 2016, as Guidelines Europeias de Prevenção da Doença Cardíaca na Prática Clínica também incluíram a PE como fator de RCV para as mulheres, aconselhando o seu seguimento após a gravidez.(4)

Assim, e por ser imprescindível a monitorização atempada e adequada deste grupo populacional, a AHA e o Instituto Nacional de Excelência Clínica de Inglaterra (NICE) recomendam a organização de um programa multidisciplinar de monitorização do RCV depois de qualquer doença hipertensiva durante a gravidez. Inclui nesse programa a medição da PA e a avaliação do RCV, pelos obstetras, na revisão do puerpério às 6 semanas e o follow-up aos 3 e 6 meses do pós-parto, quando ocorre a resolução completa da sintomatologia da PE. Aos 3 e 6 meses pós-parto a equipa multidisciplinar composta pelo obstetra, internista e cardiologista devem avaliar a PA (preferencialmente MAPA) e avaliar o estado metabólico, através do IMC, níveis de glicémia em jejum, perfil lipídico, albuminúria e proteinúria. Para além da avaliação do RCV, deve ser realizado aconselhamento sobre estilos de vida, o alerta para as implicações da PE em próximas gravidezes e implementação de terapêutica, de acordo com a avaliação do RCV. Caso se registem alterações nos exames realizados, que não possam ser acompanhadas pelos membros da equipa referida, devem-se encaminhar para o devido especialista. Na ausência de alterações, a paciente deve ser seguida e reavaliada anualmente (PA e IMC) e de 2 em 2 anos (glicémia em jejum e perfil lipídico), sendo sempre realizado o aconselhamento sobre estilos de vida (inclusão em programas de educação nutricional, atividade física e cessação tabágica).(1, 23)

Pela evidência de que gravidezes com PE recorrentes e partos pré-termo recorrentes estarem associados a um RCV maior do que gravidezes únicas com PE, a Task Force recomenda que mulheres com história de PE que tenham tido um parto pré-termo ou uma história de PE recorrente devem fazer anualmente uma avaliação da PA, do perfil lipídico, da glicémia em jejum e do IMC, contudo o período ideal para o início desta avaliação não é certo e depende da decisão do médico assistente.(8)

Apesar de existirem vários estudos que realizaram uma avaliação eletrocardiográfica e ecocardiográfica da função cardíaca e estado global do coração, após uma gravidez complicada por PE, e que demonstraram a manutenção de alterações cardíacas vários anos

após essa gravidez, os achados foram alterações ligeiras e assintomáticas que não comprometiam as atividades da vida diária das mulheres envolvidas. Por isso, estes métodos de avaliação não constam nas normas de seguimento da mulher com história de PE e devem ser reservados àquelas cuja história clínica e exame físico demonstrem a necessidade de avaliação cardíaca mais aprofundada. Também não é recomendado o estudo da coagulação, contudo deve-se estar atento a sinais e sintomas que indiquem a possibilidade de desenvolvimento de fenômenos trombóticos. É importante ter em consideração os valores tensionais e o estado de coagulação da mulher para a escolha de contraceção futura, sabendo que hipertensão  $\geq 160/100$  mmHg, doença cerebrovascular ou coronária e trombose venosa profunda/embolia pulmonar são contra-indicações absolutas para o uso de contraceptivos orais combinados e que mesmo hipertensão controlada pode apresentar riscos superiores aos benefícios do seu uso, estes parâmetros devem ser tidos em consideração na escolha da contraceção.

As vantagens da realização de um acompanhamento continuado destas mulheres são várias: prevenção do desenvolvimento de DCV, diagnóstico atempado da patologia e atuação imediata para evitar a evolução, acompanhamento mais frequente e atento para evitar complicações futuras, maior qualidade de vida.

As desvantagens prendem-se essencialmente com os custos de uma avaliação mais cuidadosa, quer a nível pessoal quer a nível da instituição. Tendo sempre em conta que esta será uma avaliação minimamente invasiva e relativamente acessível, sabe-se que os ganhos em saúde, e por isso os benefícios desta avaliação, serão sempre superiores aos custos a ela associados.

Tabela 6: Resumo do Seguimento no Pós-Parto.

6 semanas após o parto
<ul style="list-style-type: none"><li>• Monitorização da PA;</li><li>• Aconselhamento pelo obstetra sobre os riscos cardiovasculares inerentes;</li><li>• Escolha de método contraceptivo adequado.</li></ul>
3-6 meses após o parto
<ul style="list-style-type: none"><li>• Monitorização da PA;</li><li>• Avaliação metabólica: IMC, glicémia em jejum, perfil lipídico, tira teste de urina para deteção de proteinúria;</li><li>• Estimativa do RCV;</li><li>• Aconselhamento sobre estilos de vida;</li><li>• Aconselhamento sobre futuras gravidezes;</li><li>• Tratamento farmacológico, de acordo com RCV;</li><li>• Referenciação se achados anormais.</li></ul>
Seguimento
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anual: cálculo do IMC, monitorização da PA;</li><li>• 2 em 2 anos: glicémia em jejum, perfil lipídico;</li><li>• Aconselhamento sobre estilos de vida.</li><li>• Reavaliação terapêutica.</li></ul>

## 4. Conclusão

Apesar de se tratar da principal causa de morte materna, e um dos principais contribuidores de morbidade materna e perinatal, os mecanismos responsáveis pela fisiopatologia da pré-eclâmpsia ainda não estão completamente definidos. Evidências revelam que a placenta tem um papel importante no seu desenvolvimento e que a exacerbação do perfil inflamatório da gravidez normal contribui para a lesão endotelial verificada nesta patologia. Mas será a PE causa ou consequência da doença cardiovascular?

Na presente revisão sistemática são demonstradas evidências crescentes que sugerem que mulheres com história de PE, quando comparadas com mulheres normotensas durante a gravidez, apresentam, a longo prazo, maiores riscos de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais, doença renal e hipertensão. O risco é superior se o seu início é precoce (antes das 34 semanas), podendo indicar que os mecanismos fisiopatológicos são diferentes consoante o período de início da patologia; se houver recorrência da PE podendo indicar um acúmulo de danos vasculares que agravam os resultados cardiovasculares; se a PE ocorrer na última gravidez, o que indica uma associação entre dano vascular causado pela PE e dano vascular relacionado com o envelhecimento.

Apesar da existência desta associação entre a PE e o aumento do risco cardiovascular, permanece incerto se a PE é um agente causal de lesão endotelial sistêmica que, a longo prazo, se manifesta sob a forma de doença cardiovascular ou se é uma manifestação clínica de fatores de risco cardiovasculares subclínicos pré-existentes, que apenas se manifestam num período de stress como o da gravidez, revelando o fenótipo de doença cardiovascular subjacente.

Independentemente da PE ser um fator de risco independente, ou se apenas desmascara a vulnerabilidade subclínica da disfunção endotelial, os resultados desta revisão sistemática salientam a necessidade de se considerar o diagnóstico de PE uma ferramenta essencial na identificação de mulheres em risco no futuro. Para isso, é importante a avaliação contínua da mulher desde o puerpério, com a realização de um programa de seguimento multidisciplinar, com profissionais conscientes da sua importância e capacitados para a sua realização. A realização deste programa, permitirá detetar precocemente fatores de risco modificáveis que devem ser tratados agressivamente e permitirá detetar alterações cardiovasculares que, se tratadas atempadamente, podem reduzir morbimortalidade cardiovascular e melhorar a qualidade de vida da mulher. Atualmente, existem apenas algumas diretrizes definidas pela AHA e NICE, contudo o acesso à saúde é diferente em diversas regiões do mundo, pelo que nem sempre é possível a aplicação de normas redigidas por outros países. Posto isto, é importante que cada país realize o seu próprio programa de seguimento, que defina o método de seguimento mais adequado e o período ótimo de atuação, ajustado às necessidades e possibilidades das suas populações, sem nunca negligenciar a qualidade do mesmo. Por se tratar de uma avaliação contínua, os médicos de

Medicina Geral e Familiar, em articulação com médicos de diferentes especialidades, parecem encontrar-se numa posição favorável para fornecer este tipo de assistência.

Futuramente, é importante que sejam realizados estudos que determinem:

1. O papel específico da PE como fator de risco independente de doença cardiovascular no futuro. Para isso, são necessários estudos que envolvam um grande número de mulheres, de diferentes origens, fazendo o ajustamento dos resultados para os principais fatores de risco de doença cardiovascular como a diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, sobrepeso/obesidade, dislipidemia e doença renal.
2. O papel dos marcadores inflamatórios, envolvidos na fisiopatologia da PE, no desenvolvimento a longo prazo de lesão endotelial, de modo a compreender a etiologia da doença e possivelmente conduzir a um tratamento que evite a sua progressão para doença cardiovascular.
3. A efetividade do protocolo de seguimento da AHA/NICE e a sua aplicabilidade em diversas populações.
4. O papel de estratégias preventivas na melhoria dos resultados cardiovasculares e a conseqüente redução da incidência dos mesmos.

O prognóstico a longo prazo, da pré-eclâmpsia no risco cardiovascular global, depende, em grande medida, da valorização que for dada ao impacto que esta síndrome tem na vida da mulher.

## 5. Bibliografia

1. Ferranti EP, Jones EJ, Hernandez TL. Pregnancy Reveals Evolving Risk for Cardiometabolic Disease in Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2016;45(3):413-25.
2. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [updated 2016 September; cited 2016 December 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
3. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. Chapter 1, What are cardiovascular diseases (CVDs)?; p.3. [cited 2016 December 23] Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44701/1/9789241564373\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44701/1/9789241564373_eng.pdf?ua=1).
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74.
5. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014;101(4):579-86.
6. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. Chapter 1, Background; p.4. [cited 2016 December 23]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf).
7. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation*. 2014;130(8):703-14.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
9. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(5):e1-29.
10. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Committee SHG. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(7):575-6.
11. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(2):68-78.
12. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health*. 2010;2:327-37.
13. Valdiviezo C, Garovic VD, Ouyang P. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: their contributions to cardiovascular risk. *Clin Cardiol*. 2012;35(3):160-5.
14. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal

endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-69.

15. Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):139-45.

16. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-69. Figure 1, Abnormal Placentation in Preeclampsia; p.24.

17. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(4):249-59.

18. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-69. Figure 3, Summary of the pathogenesis of preeclampsia; p.26.

19. Graça LM. *Medicina Materno-Fetal*. 4ª Edição ed. Lisboa. Lidel. 2010. Capítulo 8, Ajustamentos fisiológicos do organismo materno à gravidez; p.62-69.

20. Gongora MC, Wenger NK. Cardiovascular Complications of Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):23905-28.

21. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiol Rev*. 2014;36:57-70.

22. Graça LM. *Medicina Materno-Fetal*. 4ª Edição ed. Lisboa. Lidel. 2010. Capítulo 46, Hipertensão arterial na gravidez; p.525-532.

23. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1815-22.

24. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension*. 2011;58(4):709-15.

25. Hannaford P, Ferry S, Hirsch S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart*. 1997;77(2):154-8.

26. Marín R, Gorostidi M, Portal CG, Sánchez M, Sánchez E, Alvarez J. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19(2):199-209.

27. Drost JT, Maas AH, van Eyck J, van der Schouw YT. Preeclampsia as a female-specific risk factor for chronic hypertension. *Maturitas*. 2011;67(4):321-6.

28. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326(7394):845.

29. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974.

30. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1-19.

31. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53(6):944-51.
32. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):961-70.
33. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart*. 2014;101(6):442-6.
34. Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG*. 2005;112(11):1486-91.
35. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156(5):918-30.
36. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001;323(7323):1213-7.
37. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002-6.
38. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010;56(1):166-71.
39. Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Circulation*. 2015;132(13):1234-42.
40. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, Gillen DL, Critchlow CW, Stehman-Breen CO, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(5):982-9.
41. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9499):1797-803.
42. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800-9.
43. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1026-39.
44. Heidrich MB, Wenzel D, von Kaisenberg CS, Schippert C, von Versen-Höynck FM. Preeclampsia and long-term risk of cardiovascular disease: what do obstetrician-gynecologists know? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:61.
45. Nijdam ME, Timmerman MR, Franx A, Bruinse HW, Numans ME, Grobbee DE, et al. Cardiovascular risk factor assessment after pre-eclampsia in primary care. *BMC Fam Pract*. 2009;10:77.
46. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62.