



Fatores de risco para a doença hipertensiva na gravidez. Experiência do CHUCB

Joana Araújo da Silva

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

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Co-orientador: Prof^a. Doutora Sara Monteiro Morgado Dias Nunes

abril de 2021

Folha em branco

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, pela preocupação, orientação e apoio em todo o processo de construção desta investigação.

À co-orientadora, Doutora Sara Monteiro Morgado Dias Nunes, pela sua prontidão e disponibilidade no estudo da análise estatística.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior por ser o “lar” do meu percurso académico.

Ao Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, ao Gabinete de Investigação e Inovação e, em especial, ao Departamento de Saúde da Criança e da Mulher pela hospitalidade e orientação.

À minha família, Madalena, Henrique, Luís e Sara por serem os pilares e alavanca na minha formação pessoal e académica.

Ao Diogo, pelo carinho, apoio emocional, técnico e disponibilidade que sempre me presenteou.

À Sara Guimarães, pelas inúmeras horas de chamadas telefónicas com dúvidas e a amizade partilhada nestes seis anos.

Aos meus colegas e amigos de curso, pelo convívio e amizade que fizeram da Covilhã uma segunda casa.

“The way to get started is to quit talking and begin doing.”

Walt Disney

Folha em branco

Resumo

Introdução: as doenças hipertensivas da gravidez, como a pré-eclâmpsia, constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade materno-fetais, porém, não existem métodos suficientemente eficazes de predição e prevenção destes distúrbios pelo que a investigação contínua nesta área assume particular destaque.

Objetivos: identificar a prevalência de doenças hipertensivas durante a gravidez nas mulheres assistidas no CHUCB, os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento e qual o papel dos índices inflamatórios como marcadores prognósticos. O objetivo final resume-se à adoção de medidas preventivas na abordagem das grávidas.

Métodos: investigação observacional retrospectiva, tendo por base os processos clínicos das grávidas e suas respetivas análises clínicas, cujo parto decorreu no CHUCB, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019. Foram consideradas 939 grávidas neste estudo. A análise estatística comparativa entre os grupos foi realizada através do IBM SPSS 25.0®.

Resultados: a incidência de doenças hipertensivas da gravidez no CHUCB no período em estudo foi de aproximadamente 5,3%. As grávidas com qualquer patologia hipertensiva da gravidez (DHG) apresentaram associação estatística com a idade ≥ 35 anos ($p < 0,011$); IMC prévio à gestação ≥ 25 Kg/m² ($p < 0,020$); presença de antecedentes familiares de HTA ($p < 0,005$); antecedentes pessoais de HTA ($p < 0,002$) ou de antecedentes de doença hipertensiva da gravidez ($p < 0,001$). O grupo de grávidas com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (PEE) apresentou associação estatística com a idade ≥ 35 anos ($p < 0,034$); presença de antecedentes pessoais de HTA ($p < 0,001$); antecedentes de doença hipertensiva da gravidez ($p < 0,001$) e hipertensão gestacional ($p < 0,001$). Na análise do risco relativo os fatores de risco mais preponderantes foram a presença de antecedentes de doença hipertensiva na gravidez (OR:8,838) para a DHG e a presença de hipertensão gestacional (OR:13,470) para o grupo PEE. Não foi possível identificar fatores de risco conhecidos tais como a diabetes mellitus, a diabetes gestacional ou as doenças autoimunes. Não foram encontradas neste estudo associações entre os rácios inflamatórios (NLR, PLR, SII) e o desenvolvimento de doenças hipertensivas da gravidez.

Conclusão: a natureza multifatorial das doenças hipertensivas da gravidez valida a necessidade de intervenções preventivas e de uma abordagem holística através de alteração de estilos de vida e cuidados de saúde multidisciplinares.

Palavras-chave

Hipertensão gestacional; pré-eclâmpsia; fatores de risco; marcadores inflamatórios; obstetrícia

Abstract

Introduction: hypertensive diseases of pregnancy, such as preeclampsia, are one of the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality, however, there are not any effective methods of predicting and preventing these disorders, which is why continuous research in this area is particularly important.

Objectives: to identify the prevalence of hypertensive diseases during pregnancy in women assisted at CHUCB, the main risk factors involved in their development and the role of inflammatory indices as prognostic markers. The final goal is to adopt preventive measures in the management of pregnant women.

Methods: retrospective observational investigation, based on clinical processes of pregnant women and their respective clinical analyzes, whose delivery took place at CHUCB, between January 2018 and December 2019. 939 pregnant women were considered in this study. Comparative statistical analysis between groups was performed using IBM SPSS 25.0®.

Results: the incidence of hypertensive diseases of pregnancy at CHUCB in the study period was approximately 5.3%. Pregnant women with any hypertensive pregnancy disorders (HPD) showed a statistical association with age ≥ 35 years ($p < 0.011$); body mass index prior to pregnancy $\geq 25 \text{Kg/m}^2$ ($p < 0.020$); presence of family history of hypertension ($p < 0.005$); chronic hypertension ($p < 0.002$) or history of hypertensive pregnancy disorder ($p < 0.001$). The group of pregnant women with preeclampsia or eclampsia (PEE) showed a statistical association with age ≥ 35 years ($p < 0.034$); chronic hypertension ($p < 0.001$); history of hypertensive pregnancy disorder ($p < 0.001$) and gestational hypertension ($p < 0.001$). In the analysis of relative risk, the most prevalent risk factors were a history of hypertensive pregnancy disorder (OR:8,838) for HPD and the presence of gestational hypertension (OR:13,470) for the PEE group. It was not possible to identify known risk factors such as diabetes mellitus, gestational diabetes or autoimmune diseases. No associations were found in this study between inflammatory ratios (NLR, PLR, SII) and the development of hypertensive diseases of pregnancy.

Conclusion: the multifactorial nature of hypertensive diseases of pregnancy validates the necessity for preventive interventions and a holistic approach through changing lifestyles and multidisciplinary health care.

Keywords

Gestational hypertension; preeclampsia; risk factors; inflammatory markers; obstetrics

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Lista de Gráficos	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
Introdução	1
Materiais e Métodos	3
1. Tipo de Estudo	3
2. População em Estudo	3
3. Recolha de dados	4
4. Descrição das Variáveis.....	4
5. Análise Estatística	5
Resultados	7
1. Caracterização sociodemográfica	8
2. Antecedentes da grávida	10
3. Gravidez atual	12
4. Ratios Inflamatórios.....	14
5. Odds Ratio	15
6. Regressão Logística	16
Discussão	17
Conclusão	19
Referências Bibliográficas	21
Anexos	25

Folha em branco

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Prevalência de doença hipertensiva na gravidez

Gráfico 2: Distribuição das patologias hipertensivas na gravidez

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1: Caracterização dos parâmetros sociodemográficos dos grupos DHG e NDHG

Tabela 2: Caracterização dos parâmetros sociodemográficos dos grupos PEE e NPEE

Tabela 3: Caracterização dos antecedentes familiares, pessoais e obstétricos dos grupos DHG e NDHG

Tabela 4: Caracterização dos antecedentes familiares, pessoais e obstétricos dos grupos PEE e NPEE

Tabela 5: Caracterização dos parâmetros obstétricos dos grupos DHG e NDHG

Tabela 6: Caracterização dos parâmetros obstétricos dos grupos PEE e NPEE

Tabela 7: Valores médios e desvios-padrão dos ratios inflamatórios dos grupos DHG e NDHG

Tabela 8: Valores médios e desvios-padrão dos ratios inflamatórios dos grupos PEE e NPEE

Tabela 9: *Odds Ratio* dos fatores de risco para DHG

Tabela 10: *Odds Ratio* dos fatores de risco para PEE

Tabela 11: Modelo de Regressão Logística para a DHG

Folha em branco

Lista de Acrónimos

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AF- Antecedentes Familiares

AP - Antecedentes Pessoais

AR - Artrite Reumatóide

CHUCB - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

DHG - Grávidas com doença hipertensiva da gravidez

DM - Diabetes Mellitus

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional

EA - Espondilite Anquilosante

HELLP - Hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas, trombocitopenia

HTA - Hipertensão arterial crónica

IC - Intervalo de confiança

IMC - Índice de Massa Corporal

LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

NDHG - Grávidas sem doença hipertensiva da gravidez

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NLR - Ratio Neutrófilos/Linfócitos

NPEE - Grávidas sem pré-eclâmpsia ou eclâmpsia

PEE - Grávidas com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia

PLR - Ratio Plaquetas/Linfócitos

PTI - Púrpura Trombocitopénica Imune

SAF - Síndrome anticorpo antifosfolipídico

SII - Índice Inflamatório Sistémico

TEP - Tromboembolismo pulmonar

TVP - Trombose venosa profunda

Folha em branco

Introdução

A hipertensão arterial assume-se como a complicação mais frequente da gravidez. A sua prevalência em cada região é difícil de estimar, variando em qualquer umas das suas formas de apresentação entre 5% - 10% das gestações.(1)

A doença hipertensiva gestacional engloba um espectro de condições clínicas. Estas formas de apresentação variam desde um leve aumento da pressão arterial a graves complicações materno-fetais.(2)

Em 2013, o ACOG atualizou os critérios de classificação da hipertensão arterial associada à gravidez agrupando-os em:

- Hipertensão gestacional: quadro de hipertensão arterial (diagnosticada com pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 90mmHg presente em duas observações espaçadas, no mínimo, por 4 horas) após a 20ª semana de gestação, sem outros sinais de pré-eclâmpsia. Os valores tensionais normalizam até à 12ª semana pós-parto.

- Pré-eclâmpsia: definida pelo aparecimento de hipertensão arterial associada a proteinúria, após a 20ª semana de gravidez em mulheres previamente normotensas. Na ausência de proteinúria, a pré-eclâmpsia é diagnosticada com hipertensão em associação com um dos seguintes: trombocitopenia; disfunção funcional hepática; insuficiência renal de novo; edema pulmonar ou instalação de distúrbios cerebrais ou visuais de novo.

- Eclâmpsia: designa o quadro de pré-eclâmpsia complicado por convulsões ou coma, desde que estejam excluídas as outras causas. Pode ocorrer antes, durante ou após o parto.

- HTA crónica com pré-eclâmpsia sobreposta: definida pelo aparecimento de pré-eclâmpsia em grávidas com HTA preexistente à gravidez.(1,3,4)

Achados laboratoriais específicos que incluem hemólise microangiopática, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia designam um quadro de Síndrome de HELLP, considerada uma das principais complicações da pré-eclâmpsia. (3,4)

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia não está totalmente esclarecida, porém a insuficiência uteroplacentária por deficiente migração dos trofoblastos para as artérias espiraladas explica parte deste processo. Acredita-se que a consequente diminuição da perfusão placentar leve à disfunção generalizada do endotélio vascular materno com posterior stress oxidativo e vasoespasmo sistémico.(5,6) A esta teoria associam-se

fatores genéticos e imunológicos que determinam fatores de risco para o aparecimento da pré-eclâmpsia.(7)

Em 2010 e 2012 as meta-análises de *Bujold et al* concluíram que a administração de aspirina em baixas doses (80 a 150 mg/ dia) ao deitar, iniciada até às 16 semanas contribui para a redução da ocorrência de pré-eclâmpsia; parto pré-termo; restrição do crescimento fetal e pré-eclâmpsia grave. A indicação para o uso de aspirina deve ser baseada em fatores de risco. (7-10)

Alguns fatores de risco enunciados pelo *NICE* e *ACOG* incluem: nuliparidade; pré-eclâmpsia numa gravidez prévia; HTA crónica; doença renal crónica; história de trombofilia; gravidez gemelar; fertilização in vitro; história familiar de pré-eclâmpsia; diabetes mellitus tipo I ou tipo II; diabetes gestacional; obesidade; lúpus eritematoso sistémico, baixo nível socioeconómico e idade materna avançada.(1,3,11)

Em 2017, o estudo multicêntrico de *O’Gorman et al* concluiu que a deteção da pré-eclâmpsia entre as 11-13 semanas de gestação utilizando uma combinação de fatores maternos, do valor da pressão arterial média; do índice de pulsatilidade da artéria uterina e de marcadores placentares como a proteína plasmática associada à gravidez (PAPP-A) e o fator de crescimento placentar (PIGF) tinham um valor preditivo superior aos métodos recomendados pelo *NICE* e *ACOG*.(12)

Uma área também em crescimento foca-se no papel dos ratios inflamatórios como possíveis preditores de várias patologias obstétricas. Alguns estudos encontraram correlação significativa positiva entre valores mais elevados de NLR e PLR em mulheres com pré-eclâmpsia.(13-17)

Em suma, este estudo pretende investigar quais os fatores de risco para patologias hipertensivas da gravidez na Cova da Beira e o papel dos ratios inflamatórios como possíveis preditores de pré-eclâmpsia.

Objetivos

Neste estudo pretende-se investigar:

- Prevalência das doenças hipertensivas da gravidez no CHUCB;
- Fatores de risco para o desenvolvimento de doença hipertensiva gestacional e de pré-eclâmpsia/eclâmpsia;
- Papel dos ratios inflamatórios como marcadores prognósticos de doença hipertensiva na gravidez.

Materiais e Métodos

1. Tipo de Estudo

A investigação deste estudo foi observacional retrospectiva, através da consulta de processos clínicos das grávidas assistidas no CHUCB, tendo por base todos os nascimentos ocorridos entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019.

2. População em Estudo

Para a população em estudo foram incluídas todas as grávidas com partos no CHUCB entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019. Dos 986 partos realizados, foram incluídos no presente estudo 939.

Foram excluídos um total de 47 partos: 23 por serem gemelares; 23 por terem mais de 60% das variáveis desconhecidas e 1 pelo facto de a grávida apresentar infeção pelo vírus da imunodeficiência humana. Foram ainda desconsideradas as análises das grávidas com infeções concomitantes.

Definiu-se Doença Hipertensiva da Gravidez (DHG) como qualquer patologia hipertensiva desenvolvida durante a gravidez nas quais se incluem: a Hipertensão gestacional; a Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia; a HTA crónica com pré-eclâmpsia sobreposta e a Síndrome de HELLP.

O grupo de DHG correspondeu a 50 grávidas e o grupo NDHG correspondeu a 889 grávidas.

No que concerne ao grupo Pré-eclâmpsia ou Eclâmpsia (PEE) foram incluídas todas as mulheres que desenvolveram patologia hipertensiva complicada da gravidez das quais se incluem: Pré-eclâmpsia; Eclâmpsia; HTA crónica com pré-eclâmpsia sobreposta e a Síndrome de HELLP.

O grupo PEE incluiu 29 grávidas tendo o grupo NPEE 910 grávidas.

3. Recolha de dados

Para a concretização deste estudo de investigação foram obtidas as autorizações do Presidente do Conselho de Administração, do Diretor do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher e do Núcleo de Investigação e da Comissão de Ética do CHUCB (em anexo).

Seguidamente foi fornecido ao orientador a listagem das grávidas que tiveram o parto no CHUCB, no período entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019.

Posteriormente, este procedeu à recolha dos dados das variáveis em estudo consultando os processos clínicos, enviando uma base em Excel codificada para a análise do investigador. Foi assegurada a privacidade e confidencialidade em todo o processo.

4. Descrição das Variáveis

Foram estudadas diversas variáveis maternas prévias à gestação e ao longo da mesma:

- Parâmetros sociodemográficos: idade da grávida; residência; escolaridade; IMC prévio à gestação e hábitos tabágicos;
- Antecedentes familiares de HTA;
- Antecedentes pessoais de: HTA; DM tipo I ou tipo II; anemia; eventos tromboembólicos (TVP ou TEP); patologia autoimune (AR, LES, EA, SAF, PTI, doença de Behçet, tiroidite, hipertiroidismo, hipotiroidismo, psoríase, vitiligo) e uso de corticosteroides;
- Antecedentes obstétricos: DHG; DMG; nº de gestações; paridade e abortos;
- Parâmetros obstétricos: aumento ponderal; diabetes gestacional; valores tensionais; hipertensão gestacional; pré-eclâmpsia; eclâmpsia; síndrome de HELLP;
- Análises de 1º e 2º trimestres: neutrófilos; linfócitos; hemoglobina; plaquetas; glicémia; PTGO; níveis de enzimas hepáticas; proteinúria.

5. Análise Estatística

Para a análise estatística foram utilizados os programas Microsoft Excel 365® e IBM SPSS Statistics 25.0®.

A análise feita incluiu uma metodologia descritiva como as frequências relativas e absolutas, média e desvio-padrão.

As associações entre os grupos DHG, NDHG, PEE e NPEE e as variáveis categóricas em estudo foram avaliadas a partir de testes de Qui-quadrado. Por sua vez, as associações entre os grupos DHG, NDHG, PEE e NPEE e os ratios inflamatórios foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney.

As variáveis foram avaliadas com um nível de significância de 5%. O grau de associação entre as variáveis entre 5-10% de significância foi calculado pelo coeficiente V de Cramer com base no critério de Cohen (1988). (18)

Calcularam-se as *Odds Ratio* para as variáveis com significância estatística.

Por fim, as variáveis significativamente associadas ao desenvolvimento de DHG foram usadas para estabelecer um modelo preditivo com recurso à regressão logística. O Teste de Hosmer-Lemeshow verificou a adequação do modelo.

Folha em branco

Resultados

A população deste estudo incluiu 939 grávidas que tiveram os partos no CHUCB, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019.

Em termos de prevalência nesta população cerca de 5,3% das mulheres desenvolveram algum tipo de patologia hipertensiva durante a gravidez. Aproximadamente 3,0% com hipertensão gestacional; 3,1% com pré-eclâmpsia; 0,4% com pré-eclâmpsia sobreposta a HTA crónica e 0,1% com Eclâmpsia. É ainda de destacar que cerca de 1,1% das gestações em estudo complicaram com Síndrome de HELLP.

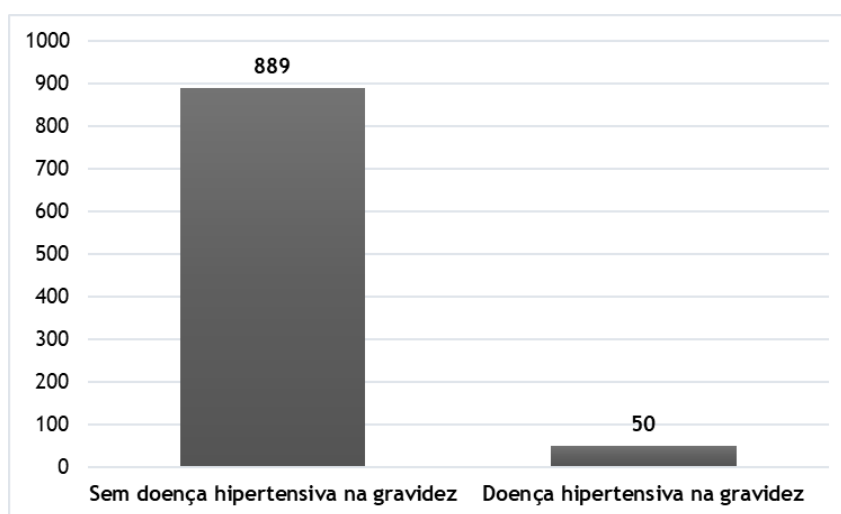


Gráfico 1: Prevalência de doença hipertensiva na gravidez

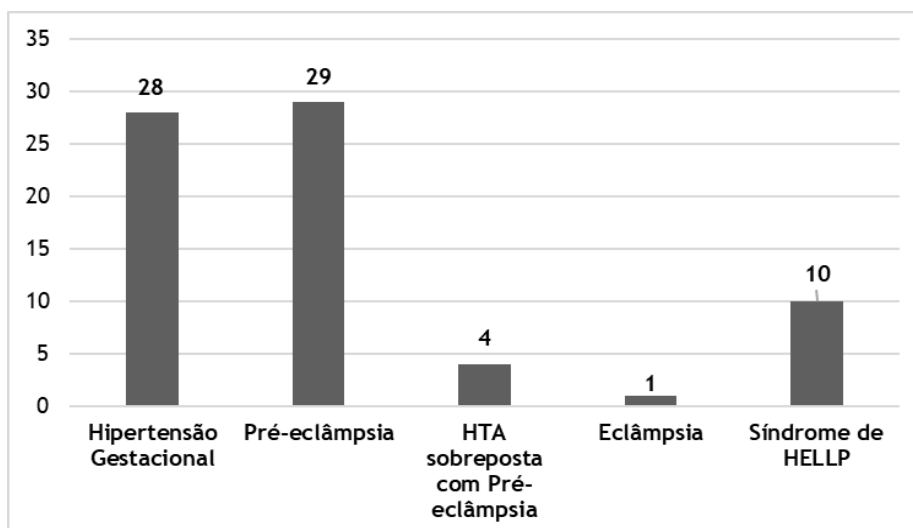


Gráfico 2: Distribuição das patologias hipertensivas na gravidez

1. Caracterização sociodemográfica

A média de idade das grávidas em estudo é de 31,7 anos com um desvio padrão de 5,3 anos, situando-se a idade mínima nos 16 anos e a máxima nos 49 anos.

É de referir que apenas 0,8% da população em estudo, correspondendo a 8 grávidas, tinham uma idade inferior a 18 anos e que nenhuma destas manifestou qualquer patologia hipertensiva na gravidez.

Relativamente ao grupo de grávidas com doença hipertensiva da gravidez (DHG) é de destacar que:

- 50,0% tinha uma idade igual ou superior a 35 anos, tendo o teste do Qui-Quadrado evidenciado que as grávidas deste grupo etário apresentaram associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de DHG ($p < 0,011$).
- 57,9% apresentava um IMC prévio à gravidez igual ou superior a 25 Kg/m². Foi evidenciada relação entre o excesso de peso ou obesidade prévias à gestação e o aparecimento de DHG ($p < 0,020$).

Não foi evidenciada relação entre qualquer outra variável sociodemográfica e o desenvolvimento de doença hipertensiva da gravidez (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização dos parâmetros sociodemográficos dos grupos DHG e NDHG

Variável	Total		DHG		NDHG		p-value*
	n	%	n	%	n	%	
Idade (anos)							
<35	625	66,6	25	50,0	600	67,5	0,011
≥35	314	33,4	25	50,0	289	32,5	
Residência							
Cova da Beira	769	81,9	39	78,0	730	82,1	0,462
Outros	170	18,1	11	22,0	159	17,9	
Habilitações literárias							
c/ Ensino Superior	289	40,9	15	40,5	274	41,0	0,960
s/ Ensino Superior	417	59,1	22	59,5	395	59,0	
IMC prévio à gestação (Kg/m²)							
<18,5	43	5,9	1	2,6	42	6,1	0,020
18,5-24,99	414	57,3	15	39,5	399	58,2	
≥25	266	36,8	22	57,9	244	35,6	
Hábitos Tabágicos							
Ex-fumadora ou fumadora	130	16,1	4	9,1	126	16,5	0,195
Não fumadora	679	83,9	40	90,9	639	83,5	

*Teste do Qui-Quadrado

Tabela 2: Caracterização dos parâmetros sociodemográficos dos grupos PEE e NPEE

Variável	Total		PEE		NPEE		p-value*
	n	%	n	%	n	%	
Idade (anos)							
<35	625	66,6	14	48,3	611	67,1	0,034
≥35	314	33,4	15	51,7	299	32,9	
Residência							
Cova da Beira	769	81,9	21	72,4	748	82,2	0,178
Outros	170	18,1	8	27,6	162	17,8	
Habilitações literárias							
c/ Ensino Superior	289	40,9	9	40,9	280	40,9	0,998
s/ Ensino Superior	417	59,1	13	59,1	404	59,1	
IMC prévio à gestação (Kg/m²)							
<18,5	43	5,9	0	0,0	43	6,1	0,146
18,5-24,99	414	57,3	10	45,5	404	57,6	
≥25	266	36,8	12	54,5	254	36,2	
Hábitos Tabágicos							
Ex-fumadora ou fumadora	130	16,1	1	4,0	129	16,5	0,095
Não fumadora	679	83,9	24	96,0	655	83,5	

*Teste do Qui-Quadrado

Relativamente ao grupo de grávidas com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (PEE) o teste do Qui-Quadrado evidenciou que idade igual ou superior a 35 anos apresentou associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de PEE ($p < 0,034$).

A variável hábitos tabágicos demonstrou uma tendência para a associação com o desenvolvimento de PEE. Contudo, o coeficiente V de Cramer evidenciou uma associação muito fraca (0,059).

Nenhuma outra associação estatisticamente significativa foi encontrada.

2. Antecedentes da grávida

Nas tabelas 3 e 4 são apresentados os resultados do estudo de diferentes antecedentes pessoais, familiares e obstétricos das grávidas.

Tabela 3: Caracterização dos antecedentes familiares, pessoais e obstétricos dos grupos DHG e NDHG

Variável	Total		DHG		NDHG		p-value*
	n	%	n	%	n	%	
AF HTA							
Sim	386	44,2	30	63,8	356	43,1	0,005
Não	487	55,8	17	36,2	470	56,9	
AP HTA							
Sim	19	2,0	4	8,0	15	1,7	0,002
Não	917	98,0	46	92,0	871	98,3	
AP DHG							
Sim	16	1,7	5	10,0	11	1,2	<0,001
Não	920	98,3	45	90,0	875	98,8	
AP DM tipo I ou II ou DMG							
Sim	19	2,0	1	2,0	18	2,0	0,988
Não	917	98,0	49	98,0	868	98,0	
AP anemia							
Sim	18	1,9	1	2,0	17	1,9	0,967
Não	919	98,1	49	98,0	870	98,1	
AP eventos tromboembólicos							
Sim	9	1,0	0	0,0	9	1,0	0,474
Não	928	99,0	50	100	878	99,0	
AP autoimunes							
Sim	83	8,9	3	6,0	80	9,0	0,463
Não	853	91,1	47	94,0	805	91,0	
Uso de corticosteroides							
Sim	13	1,4	0	0,0	13	1,5	0,393
Não	922	98,6	49	100	873	98,5	
Primigesta							
Sim	372	39,6	25	50,0	347	39,0	0,123
Não	567	60,4	25	50,0	541	61,0	
Nulípara							
Sim	466	49,6	29	58,0	437	49,2	0,224
Não	473	50,4	21	42,0	452	50,8	
AP abortos							
Sim	245	26,1	10	20,0	235	26,4	0,313
Não	694	73,9	40	80,0	654	73,6	

*Teste do Qui-Quadrado

No grupo DHG 63,8% das grávidas tinham antecedentes familiares com HTA; 8% tinham hipertensão arterial crônica e 10% tiveram doença hipertensiva em gestações anteriores.

Estas três variáveis (AF HTA; AP HTA e AP DHG) apresentaram associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de doença hipertensiva da gravidez ($p < 0,005$; $p < 0,002$ e $p < 0,01$ respetivamente).

Os restantes parâmetros não foram estatisticamente significativos.

Tabela 4: Caracterização dos antecedentes familiares, pessoais e obstétricos dos grupos PEE e NPEE

Variável	Total		PEE		NPEE		p-value*
	n	%	n	%	n	%	
AF HTA							
Sim	386	44,2	30	59,3	370	43,7	0,110
Não	487	55,8	17	40,7	476	56,3	
AP HTA							
Sim	19	2,0	4	13,8	15	1,7	<0,001
Não	917	98,0	25	86,2	892	98,3	
AP DHG							
Sim	16	1,7	3	10,3	13	1,4	<0,001
Não	920	98,3	26	89,7	894	98,6	
AP DM tipo I ou II ou DMG							
Sim	19	2,0	1	3,4	18	2,0	0,582
Não	917	98,0	28	96,6	889	98,0	
AP anemia							
Sim	18	1,9	0	0,0	18	2,0	0,444
Não	919	98,1	29	100	890	98,0	
AP eventos tromboembólicos							
Sim	9	1,00	0	0,0	9	1,0	0,590
Não	928	99,0	29	100	899	99,0	
AP autoimunes							
Sim	83	8,9	1	3,4	82	9,0	0,297
Não	853	91,1	28	96,6	825	91,0	
Uso de corticosteroides							
Sim	13	1,4	0	0,0	13	1,4	0,516
Não	922	98,6	29	100	893	98,6	
Primigesta							
Sim	372	39,6	16	55,2	356	39,1	0,082
Não	567	60,4	13	44,8	554	60,9	
Nulípara							
Sim	466	49,6	19	65,5	447	49,1	0,082
Não	473	50,4	10	34,5	463	50,9	
AP abortos							
Sim	245	26,1	6	20,7	239	26,3	0,501
Não	694	73,9	23	79,3	671	73,7	

*Teste do Qui-Quadrado

No que se refere aos antecedentes pessoais da grávida dentro do grupo com PEE 13,8% das grávidas tinham hipertensão arterial crónica prévia e 10,3% tiveram doença hipertensiva em gestações anteriores. O teste do Qui-Quadrado evidenciou que grávidas com AP HTA e AP DHG possuíam risco acrescido de desenvolver pré-eclâmpsia ou eclâmpsia durante a gravidez atual ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respetivamente).

É de ressaltar que, apesar de não existir uma relação estatisticamente significativa, as variáveis primigesta e nulípara demonstraram uma tendência para a associação com o desenvolvimento de PEE. Contudo, o coeficiente V de Cramer evidenciou uma associação muito fraca em ambas (0,057 e 0,057 respetivamente).

Não foi encontrada relação com os restantes parâmetros estudados.

3. Gravidez atual

Tabela 5: Caracterização dos parâmetros obstétricos dos grupos DHG e NDHG

Variável	Total		DHG		NDHG		p-value*
	n	%	n	%	n	%	
Aumento ponderal >11kg							
Sim	347	43,8	23	54,8	324	43,1	0,140
Não	446	56,2	19	45,2	427	56,9	
Diabetes gestacional							
Sim	92	9,8	8	16,0	84	9,5	0,131
Não	845	90,2	42	84,0	803	90,5	
Anemia 1º T							
Sim	10	1,8	0	0,0	10	1,9	0,426
Não	553	98,2	33	100	520	98,1	
Trombocitopenia 1º T							
Sim	34	6,1	4	12,1	30	5,7	0,134
Não	526	93,9	29	87,9	497	94,3	

*Teste do Qui-Quadrado

No grupo de grávidas com DHG 54,8% teve um aumento ponderal superior à média da população em estudo (superior a 11 kg) e cerca de 16% desenvolveu diabetes gestacional. Contudo, não foram encontradas associações significativas com qualquer uma das variáveis gestacionais apresentadas na Tabela 5 e o desenvolvimento de doença hipertensiva na gravidez.

Tabela 6: Caracterização dos parâmetros obstétricos dos grupos PEE e NPEE

Variável	Total		PEE		NPEE		p-value*
	n	%	n	%	n	%	
Aumento ponderal >11Kg							
Sim	347	43,8	15	60,0	332	43,2	0,096
Não	446	56,2	10	40,0	436	56,8	
Diabetes gestacional							
Sim	92	9,8	4	13,8	88	9,7	0,465
Não	845	90,2	25	86,2	820	90,3	
Hipertensão gestacional							
Sim	28	3,0	7	24,1	21	2,3	<0,001
Não	911	97,0	22	75,9	889	97,7	
Anemia 1º T							
Sim	10	1,8	0	0,0	10	1,8	0,551
Não	553	98,2	19	100	534	98,2	
Trombocitopenia 1º T							
Sim	34	6,1	3	15,8	31	5,7	0,071
Não	526	93,9	16	84,2	510	94,3	

*Teste do Qui-Quadrado

Quando analisada a variável de desenvolvimento de hipertensão gestacional verificou-se uma relação estatisticamente relevante com o aparecimento de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia ($p < 0,001$), uma vez que 24,1% do grupo com PEE desenvolveu hipertensão durante a gravidez.

Salienta-se ainda que as variáveis aumento ponderal superior à média da amostra e a trombocitopenia do 1º trimestre indicaram uma tendência para a associação com o desenvolvimento de PEE. Contudo, o coeficiente V de Cramer evidenciou uma associação muito fraca (0,059 e 0,076 respetivamente).

Não foi encontrada relação entre a diabetes gestacional ou a anemia do 1º trimestre e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.

4. Ratios Inflamatórios

Tabela 7: Valores médios e desvios-padrão dos ratios inflamatórios dos grupos DHG e NDHG

Variável	Total	DHG	NDHG	<i>p-value*</i>
NLR				
1º trimestre	2,85 ± 1,33	3,25 ± 1,83	2,82 ± 1,29	0,319
2º trimestre	3,59 ± 1,60	3,76 ± 1,42	3,58 ± 1,61	0,306
PLR				
1ºTrimestre	110,09 ± 38,92	111,17 ± 40,51	110,02 ± 38,86	0,727
2ºTrimestre	111,71 ± 46,93	110,35 ± 37,16	111,78 ± 47,42	0,875
SII				
1ºTrimestre	626,61 ± 320,22	700,10 ± 399,04	621,82 ± 314,29	0,316
2ºTrimestre	759,52 ± 420,67	794,30 ± 434,16	757,61 ± 420,16	0,743

*Teste U de Mann-Whitney
Nível de significância de 0,05.

Tabela 8: Valores médios e desvios-padrão dos ratios inflamatórios dos grupos PEE e NPEE

Variável	Total	PEE	NPEE	<i>p-value*</i>
NLR				
1º trimestre	2,85 ± 1,33	3,09 ± 1,26	2,84 ± 1,33	0,504
2º trimestre	3,59 ± 1,60	3,92 ± 1,62	3,58 ± 1,60	0,295
PLR				
1ºTrimestre	110,09 ± 38,92	107,61 ± 38,29	110,19 ± 38,98	0,544
2ºTrimestre	111,71 ± 46,93	107,84 ± 38,43	111,83 ± 47,18	0,642
SII				
1ºTrimestre	626,61 ± 320,22	688,21 ± 361,62	624,36 ± 318,77	0,491
2ºTrimestre	759,52 ± 420,67	852,66 ± 527,91	756,63 ± 417,04	0,600

*Teste U de Mann-Whitney
Nível de significância de 0,05.

Os ratios inflamatórios nomeadamente, NLR, PLR e SII do 1º e 2º trimestres não se revelaram marcadores preditores significativos do desenvolvimento de DHG ou do aparecimento de PEE.

5. Odds Ratio

Da análise anterior foram identificados os fatores de risco por forma a avaliar o risco individual de cada variável no desenvolvimento de patologias hipertensivas.

Na tabela 9 destaca-se que o fator de risco mais determinante para o desenvolvimento de DHG é a presença de antecedentes de doença hipertensiva numa gravidez prévia com um risco 8,838 vezes superior em relação às grávidas sem estes antecedentes.

Tabela 9: *Odds Ratio* dos fatores de risco para DHG

Variável	<i>p-value</i> *	OR	IC
Idade ≥ 35 anos	0,011	2,076	1,172 - 3,678
IMC prévio à gestação ≥ 25 Kg/m ²	0,006	2,485	1,281 - 4,821
Presença de AF de HTA	0,005	2,330	1,265 - 4,291
Presença de AP de HTA	0,002	5,049	1,611 - 15,821
Presença de AP DHG	< 0,001	8,838	2,946 - 26,519

*Teste do Qui Quadrado

Por sua vez, é de sublinhar que o fator de risco mais determinante para o desenvolvimento de PEE é o aparecimento de hipertensão gestacional na gravidez atual com um risco 13,470 vezes superior em relação às grávidas sem HTG (tabela 10).

Tabela 10: *Odds Ratio* dos fatores de risco para PEE

Variável	<i>p-value</i> *	OR	IC
Idade ≥ 35 anos	0,034	2,189	1,043 - 4,595
Presença de AP de HTA	< 0,001	9,515	2,946 - 30,729
Presença de AP DHG	< 0,001	7,935	2,131 - 29,542
HTG	< 0,001	13,470	5,187 - 34,978

*Teste do Qui Quadrado

6. Regressão Logística

Os fatores de risco que entraram no modelo de probabilidade de ocorrência de DHG estão listados na Tabela 11.

É possível inferir que a presença de antecedentes hipertensivos numa gravidez prévia é o fator que prevê maior probabilidade de desenvolvimento de doença hipertensiva na gravidez (OR 6,457; 1,811 a 23,021) seguido da presença de HTA (OR 3,819; 1,005 a 14,518); do IMC pré-gravidez igual ou superior a 25 Kg/m² (OR 2,236; 1,119 a 4,469) e da presença de antecedentes familiares de HTA (OR 2,144; 1,055 a 4,469).

Este modelo classificou corretamente 94,6% dos indivíduos em estudo.

Tabela 11: Modelo de Regressão Logística para a DHG

Variável	B	p-value*	Exp(B)	IC
IMC prévio ≥ 25 Kg/m ²	0,805	0,023	2,236	1,119 - 4,469
Presença de AF HTA	0,763	0,035	2,144	1,055 - 4,358
Presença de AP HTA	1,340	0,049	3,819	1,005 - 14,518
Presença de AP DHG	1,865	0,004	6,457	1,811 - 23,021

*Teste do Qui Quadrado

Discussão

A prevalência de doenças hipertensivas na gravidez no CHUCB no período entre 2018 e 2019 foi de 5,3%. Aproximadamente 3,0% das grávidas desenvolveram hipertensão gestacional; 3,1% pré-eclâmpsia; 0,4% pré-eclâmpsia sobreposta a HTA crónica e 0,1% com Eclâmpsia. Isto vai de encontro ao estudo português de Póvoa A.M. *et al* de 2008 no qual 6,0% das mulheres apresentaram distúrbios hipertensivos durante a gravidez ou no puerpério (2,5% com hipertensão gestacional; 1,4% com pré-eclâmpsia; 0,2% com pré-eclâmpsia sobreposta; 0,1% com eclâmpsia). Esta prevalência ligeiramente inferior face a 2008 poderá ser explicada pelo maior percentagem de múltiparas em relação a nulíparas neste estudo. No entanto, é de referir que cerca de 1,1% das gestações deste estudo complicaram com Síndrome de HELLP face a 0,1% no estudo nacional. Uma causa provável para esta discrepância será a sobrestimação de casos com parâmetros laboratoriais *borderline*.(19)

Na caracterização sociodemográfica é de notar que a idade média das grávidas em estudo foi de 31,7 anos, ligeiramente superior à média nacional de 31,4 anos e 30,8 anos na União Europeia.(20)

Foram encontradas associações significativas entre a idade materna avançada, igual ou superior a 35 anos, e o desenvolvimento de DHG e de PEE. Os resultados têm sido consistentes quanto a este fator de risco materno apesar de alguns estudos apenas encontrarem uma forte associação acima dos 40 anos.(2,21-24)

Um IMC prévio à gestação igual ou superior a 25Kg/m² foi identificado como fator de risco para a DHG o que é verificado em múltiplos artigos e revisões sistemáticas.(2,22-26) Esta relação não foi encontrada para o grupo com PEE provavelmente devido ao número reduzido de casos na população em estudo.

O aumento ponderal acima da média da população em estudo (>11kg) indiciou uma tendência para a associação com a PEE. Uma vez que a variação do peso da grávida se encontrava omissa numa percentagem considerável de casos e que não foi feito um ajuste tendo em conta o IMC inicial não podemos retirar conclusões relevantes desta variável.

Ainda que controverso, estudos afirmam que fumar é uma exposição ambiental com efeito protetor para a pré-eclâmpsia. O monóxido de carbono parece atuar inibindo a produção placentária de proteínas antiangiogénicas, inibindo a apoptose e a necrose placentárias.(27,28) Neste estudo, apenas 4% do grupo com PEE (o equivalente a 1 grávida) era ex-fumador/fumador (versus 16,5% do grupo NPEE) tendo os resultados

mostrado uma tendência para a associação. Contudo, continua a não ser recomendado que as grávidas fumem uma vez que está associado a desfechos obstétricos negativos tais como abortos espontâneos, descolamento prematuro da placenta, parto pré-termo e baixo peso à nascença do recém-nascido.(22)

Os antecedentes familiares de HTA demonstraram ser um fator de risco para a DHG confirmando o estudo de *Hinkosa et al.* No entanto, o mesmo não foi verificado para a PEE possivelmente porque, para além da reduzida dimensão do grupo em estudo, uma parte significativa dos estudos debruça-se especificamente na história familiar positiva de pré-eclâmpsia.(1-3,24)

Múltiplos trabalhos incluindo a *Task Force* do *ACOG* reforçam o risco acrescido de distúrbios hipertensivos na gravidez na presença de uma grávida com HTA pré-existente ou história de doença hipertensiva numa gravidez prévia. Os resultados deste estudo foram concordantes demonstrando uma forte associação com o desenvolvimento de DHG e de PEE.(1,3,4,24) Foi também possível identificar que a presença de hipertensão gestacional é um fator preditivo, tendo 24,1% das grávidas com PEE (versus 2,3% NPEE) manifestado, após as 20 semanas de gestação, hipertensão de novo. Considerando que estes três fatores têm uma grande preponderância em inúmeras investigações novas medidas preventivas urgem neste campo.

Inesperadamente e ao contrário do que é descrito na literatura a diabetes mellitus, a diabetes gestacional ou a sua presença numa gravidez prévia não demonstraram associação com a DHG ou a PEE. Estes resultados levantam eventuais questões quanto à dimensão dos grupos da amostra.(1,3,21-24)

A evidência científica é consistente com o risco aumentado de pré-eclâmpsia na presença de doenças autoimunes como é o caso da síndrome anticorpo antifosfolípídico ou do lúpus eritematoso sistémico.(3,21-24) Neste estudo isto não foi verificado provavelmente devido à heterogeneidade de patologias autoimunes incluídas nesta variável.

Revisões como o de *English FA et al*(21) e de *Duckitt K e Harrington D*(24) descrevem que mulheres primigestas e nulíparas têm um risco acrescido de desenvolver pré-eclâmpsia. Nesta investigação apenas foi demonstrada a tendência para esta associação o que novamente poderá ser justificado pela amostra reduzida do grupo PEE.

Por último, apesar dos resultados promissores em alguns estudos quanto ao papel preditivo dos ratios inflamatórios no desenvolvimento de patologias obstétricas, em particular na pré-eclâmpsia, não foi possível estabelecer associação com nenhum dos rácios em estudo.(13-17) Esta área deve continuar a ser investigada para obtenção de resultados mais consistentes.

Conclusão

As doenças hipertensivas da gravidez, em particular a pré-eclâmpsia, constituem ainda uma das principais causas de morbidade e mortalidade materno-fetais.

A prevalência destas patologias no CHUCB entre 2018 e 2019 foi de aproximadamente 5,3%, um valor ligeiramente inferior ao estudo nacional realizado em 2008 (6,0%) que poderá ser explicado pela maior percentagem de múltiparas.

Os principais fatores de risco para os distúrbios hipertensivos da gravidez identificados na Cova da Beira foram: a idade materna avançada, o excesso de peso/obesidade, a HTA pré-existente, os antecedentes de DHG e ainda os antecedentes familiares de HTA. Desta forma, as grávidas mais idosas, com excesso de peso ou obesidade e antecedentes de hipertensão arterial requerem uma vigilância mais rigorosa, com o intuito de se detetar o mais precocemente a doença hipertensiva e minorar a sua morbidade.

Não foi possível identificar fatores de risco conhecidos tais como a diabetes mellitus, a diabetes gestacional ou as doenças autoimunes.

Por fim, este estudo revelou que os índices inflamatórios não são uma ferramenta adequada para selecionar as grávidas, pertencentes à Cova da Beira, que poderiam beneficiar da toma de aspirina em baixa dose com o objetivo de diminuir o risco relativo de pré-eclâmpsia e suas complicações.

Limitações

O facto de esta investigação ser um estudo retrospectivo pressupõe certas limitações intrínsecas à mesma, nomeadamente a impossibilidade de atribuir causalidade às associações encontradas e a aquisição incompleta de todos os dados.

Por retratar um período de apenas dois anos e ser restrito à população de grávidas assistidas no CHUCB os resultados desta investigação não podem aplicar-se à realidade nacional.

Uma outra limitação deste estudo é a não consideração de abordagens profiláticas ou terapêuticas, como o uso da aspirina, da pré-eclâmpsia.

A ausência de normas orientadoras e de estudos de incidência nacionais constituíram também um desafio à estruturação e comparação e dos resultados obtidos.

Projeções Futuras

A natureza multifatorial das doenças hipertensivas da gravidez valida a necessidade de intervenções preventivas e de uma abordagem holística através de alteração de estilos de vida e cuidados de saúde multidisciplinares.

Referências Bibliográficas

1. Graça LM. Medicina Materno-Fetal. 5ª ed. Lisboa: LIDEL;2017.
2. Hinkosa L, Tamene A, Gebeyehu N. Risk factors associated with hypertensive disorders in pregnancy in Nekemte referral Hospital, from July 2015 to June 2017, Ethiopia: case control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020, Jan 6; 20(1):16. doi: 10.1186/s12884-019-2693-9.
3. Gestacional Hypertension and Preeclampsia ACOG Practice Bulletin No. 222. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237-e260.
4. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernestein IM, Druzin M et al. Hypertension in pregnancy. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013.
5. Barra S, Cachulo M do C, Providência R, Leitão-Marques A. Hipertensão arterial na grávida: o atual estado da arte. *Rev Port Cardiol*. 2012 Jun;31(6):425-32. doi: 10.1016/j.repc.2012.04.006
6. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
7. Campos A. O Papel da Aspirina na Prevenção da Pré-Eclâmpsia: Estado da Arte. *Acta Med Port*. 2015;28(4):517-24.
8. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2):402-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
9. Bujold E, Roberge S, Demers S, Nicolaides KH. Aspirin administration for prevention of adverse pregnancy outcomes. *Fetal Matern Med Rev*. 2012;23(3-4):187-200. doi:10.1017/S0965539512000101
10. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-6. doi:10.1159/000336662
11. NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NG133). NICE Guidel. 2020;(June 2019):55.

12. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756-60. doi: 10.1002/uog.17455.
13. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2016;87(6):431-5.
14. Serin S, Avci F Il, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):22-5. doi: 10.1016/j.preghy.2016.01.005.
15. Klement AH, Hadi E, Asali A, Shavit T, Wisner A, Haikin E, et al. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study. *PLoS One.* 2018;13(5):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0196706
16. Kang Q, Li W, Yu N, Fan L, Zhang Y, Sha M, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertens.* 2020; Mar 20:111-8. doi:10.1016/j.preghy.2020.03.009
17. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Firmal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144(1):16-20. doi: 10.1002/ijgo.12701.
18. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
19. Pova AM, Costa F, Rodrigues T, Patricio B, Cardoso F. Prevalence of hypertension during pregnancy in Portugal. *Hypertension in Pregnancy.* 2008;27(3):279-84. doi: 10.1080/10641950802000943
20. Idade média da mãe ao nascimento de um filho [Internet]. INE, PORDATA, [updated 2020 June 16; cited 2021 March 29] Available from: <https://www.pordata.pt/Europa/Idade+média+da+mãe+ao+nascimento+de+um+filho-2408>
21. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Press Control.* 2015;8:7-12. doi: 10.2147/IBPC.S50641
22. Peres GM, Mariana M, Cairrão E. Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal. *Journal Of Cardiovascular Development and Disease.* 2018;5(1):3. doi: 10.3390/jcdd5010003
23. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical

- risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016, Apr 19; 353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
24. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005, Mar 2; 330(7491):565. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0.
 25. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS One*. 2017, Apr 17;12(4): e0175914. doi: 10.1371/journal.pone.0175914
 26. Alves P, Malheiro MF, Gomes JC, Ferraz T, Montenegro N. Risks of Maternal Obesity in Pregnancy: A Case-control Study in a Portuguese Obstetrical Population. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Mar 30] ; 41(12): 682-687. doi: 10.1055/s-0039-3400455.
 27. Karumanchi SA, Levine RJ. How does smoking reduce the risk of preeclampsia? *Hypertension*. 2010;55(5):1100-1. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148973
 28. England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review [Internet]. January 1, 2007. *Front Biosci*. 2007 Jan 1;12:2471-83. doi: 10.2741/2248.

Folha em branco

Anexos

Anexo I: Autorização do Presidente do Conselho de Administração

Folha em branco

Assunto: Projecto de Investigação n.º 07/2020- "Fatores de risco para a doença hipertensiva na gr ..."	
Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	Nº: 38/2020
De: Gabinete de Investigação e Inovação	Data: 16-06-2020

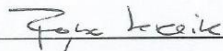
Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de Joana Araújo da Silva, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Fatores de risco para a doença hipertensiva na gravidez: Experiência do CHUCB", a realizar no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia deste Centro Hospitalar.

Envio ainda o parecer nº 25/2020, emitido pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.

Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Serviço de Investigação, Epidemiologia e Saúde Pública.

Com os melhores cumprimentos,

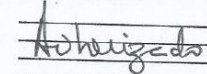
A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,



(Dr.ª Rosa Saraiva)

RS/RS

C.H.U.C.B., EPE
Reunião de C.A. em 19 JUN. 2020



Presidente e Diretor Clínico:

Dr. João Cristóvão

Vogais Executivas:

Dr. Vítor Mata

Dra. Sandra Duarte

Enf. Paula Rodrigo