



Foto: Shutterstock

Como citar:

Peraçoli JC, Borges VT, Ramos JG, Cavalli RC, Costa SH, Oliveira LG, et al. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 8/Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação).

Descritores

Gestação; Hipertensão arterial; Pré-eclâmpsia; Eclâmpsia

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, SP, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
4. Centro Universitário Lusíada, Santos, SP, Brasil.
5. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
6. Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.
7. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
8. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
9. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
10. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.
11. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 8, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

** A versão original em inglês está publicada na Rev Bras Ginecol Obstet. 2019;41(5):317-31.

Pré-eclâmpsia/eclâmpsia

José Carlos Peraçoli¹, Vera Therezinha Medeiros Borges¹, José Geraldo Lopes Ramos², Ricardo de Carvalho Cavalli³, Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa², Leandro Gustavo de Oliveira¹, Francisco Lazaro Pereira de Souza⁴, Henri Augusto Korke⁵, Ione Rodrigues Brum⁶, Maria Laura Costa⁷, Mário Dias Corrêa Junior⁸, Nelson Sass⁹, Angélica Lemos Debs Diniz¹⁰, Caio Antonio de Campos Prado³, Edson Viera da Cunha Filho¹¹

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial e multissistêmica, específica da gestação, classicamente diagnosticada pela presença de hipertensão arterial associada à proteinúria, que se manifesta em gestante previamente normotensa, após a 20ª semana de gestação. Atualmente, também se considera pré-eclâmpsia quando, na ausência de proteinúria, ocorre disfunção de órgãos-alvo.⁽¹⁾ O caráter multissistêmico da pré-eclâmpsia implica a possibilidade de evolução para situações de maior gravidade como eclâmpsia, acidente vascular cerebral hemorrágico, síndrome HELLP, insuficiência renal, edema agudo de pulmão e morte.⁽²⁾ Eclâmpsia refe-

re-se à ocorrência de crise convulsiva tônico-clônica generalizada ou coma em gestante com pré-eclâmpsia, sendo uma das complicações mais graves da doença.⁽³⁾

Uma revisão sistemática sobre dados disponibilizados entre 2002 e 2010 demonstrou incidência variando de 1,2% a 4,2% para pré-eclâmpsia e de 0,1% a 2,7% para eclâmpsia, e as taxas mais elevadas foram identificadas em regiões de menor desenvolvimento socioeconômico.⁽⁴⁾ Entretanto, esse trabalho ressalta a falta de informações a respeito desses importantes desfechos, principalmente em localidades onde se acredita serem mais prevalentes.

Avaliando o uso de sulfato de magnésio, medicação de escolha

para prevenção ou tratamento da eclâmpسيا, nos Estados Unidos da América, no início dos anos 2000, Sibai demonstrou que a eclâmpسيا ocorreu em 2% a 3% das gestantes pré-eclâmpticas que desenvolveram sinais de gravidade e que não receberam profilaxia para a crise convulsiva. Ademais, 0,6% das pacientes com pré-eclâmpسيا, classificadas inicialmente sem sinais de gravidade, também desenvolveu eclâmpسيا.⁽⁵⁾ No Brasil, Giordano *et al.*, avaliando 82.388 gestantes atendidas em 27 maternidades de referência, relataram prevalência geral de 5,2 casos de eclâmpسيا por 1.000 nascidos vivos, variando de 2,2:1.000 em áreas mais desenvolvidas a 8,3:1.000 naquelas consideradas menos desenvolvidas.⁽⁶⁾ Nesse estudo, a eclâmpسيا representou 20% de 910 casos classificados como desfechos maternos graves.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os distúrbios hipertensivos da gestação constituem importante causa de morbidade grave, incapacidade de longo prazo e mortalidade tanto materna quanto perinatal. Em todo o mundo, 10% a 15% das mortes maternas diretas estão associadas à pré-eclâmpسيا/eclâmpسيا. Porém, 99% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda.⁽⁷⁾ As morbidades graves associadas à pré-eclâmpسيا e à eclâmpسيا, que podem determinar a morte, incluem insuficiência renal, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão, coagulopatia e insuficiência hepática.⁽⁸⁾ As complicações fetais e neonatais resultam principalmente de insuficiência placentária e da frequente necessidade de antecipação prematura do parto, resultando em elevadas taxas de morbimortalidade perinatal.⁽⁹⁾

ETIOLOGIA

A determinação da causa exata da pré-eclâmpسيا provavelmente reduzirá significativamente as taxas de morbimortalidade materna e perinatal. Entretanto, sua completa etiologia permanece desconhecida, o que impede que se atue na prevenção do seu desenvolvimento de maneira realmente efetiva (prevenção primária). Por outro lado, é preocupação constante a identificação de fatores de risco que permitam a atuação no sentido de impedir a manifestação de formas graves da doença (prevenção secundária).

As tentativas de explicar a etiologia da pré-eclâmpسيا resultaram em uma miríade de hipóteses, embora seja realmente improvável que exista uma única explicação para a doença.⁽¹⁰⁻¹⁶⁾ Atualmente, a patogênese mais importante envolve placentação deficiente, predisposição genética, quebra de tolerância imunológica, resposta inflamatória sistêmica, desequilíbrio angiogênico e deficiência do estado nutricional.^(17,18)

Com o objetivo de melhorar a compreensão da fisiopatologia da pré-eclâmpسيا, as teorias mais importantes foram integradas em dois estágios (pré-clínico e clínico), descritos por Redman e Sargent.⁽¹⁹⁾ No primeiro, alterações no desenvolvimento placentário e insuficientes

modificações na circulação uterina respondem por hipóxia do tecido placentário e principalmente pelo fenômeno de hipóxia e reoxigenação, determinando o desenvolvimento de estresse oxidativo e produção excessiva de fatores inflamatórios e antiangiogênicos.⁽²⁰⁾ No segundo estágio, a disfunção placentária e os fatores liberados por ela lesam o endotélio sistemicamente, e a paciente manifesta clinicamente hipertensão arterial e comprometimento de órgãos-alvo, sendo as alterações glomerulares (glomeruloendoteliose) as mais características e responsáveis pelo aparecimento da proteinúria. Roberts e Hubel propuseram uma teoria mais complexa, na qual associam esses estágios a fatores constitucionais maternos, acreditando que a disfunção placentária *per se* não é suficiente para causar a doença.⁽¹¹⁾ Além disso, como a maioria das alterações metabólicas da pré-eclâmpسيا representa exacerbação das modificações observadas na gestação normal, é possível que, em gestantes com fatores predisponentes (obesidade, síndromes metabólicas, doenças responsáveis por resposta inflamatória crônica basal), alterações placentárias sutis e até mesmo próximas da normalidade sejam suficientes para induzir o segundo estágio, ou seja, a forma clínica da doença.

O que vem se tornando evidente é que, apesar da etiologia desconhecida da pré-eclâmpسيا, mulheres com obesidade ou índice de massa corporal elevado (IMC > 30 kg/m²) apresentam maior risco para o desenvolvimento da doença.^(21,22) Outras alterações de risco são hipertensão arterial crônica, diabetes pré-gestacional e lúpus eritematoso sistêmico.^(20,23) Acredita-se que a associação da pré-eclâmpسيا com obesidade decorra do estado crônico de inflamação sistêmica e que, à medida que o índice de massa corporal aumenta, a ativação das vias inflamatórias na interface materno-fetal também se exacerba.^(21,24,25)

DIAGNÓSTICO

A classificação mais difundida estabelece a possibilidade de quatro formas de síndromes hipertensivas na gestação: hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpسيا e hipertensão arterial crônica sobreposta por pré-eclâmpسيا.⁽¹⁾ Recentemente, a ISSHP (*International Society for Study of Hypertension in Pregnancy*) admitiu a possibilidade da ocorrência também na gestação, assim como se observa na clínica médica, da “hipertensão do jaleco branco”.⁽²⁶⁾ Esse quadro caracteriza-se pela presença de hipertensão arterial ($\geq 140 \times 90$ mmHg) durante as consultas pré-natais, porém inferior a 135 x 85 mmHg em avaliações domiciliares. É importante salientar que essa forma de hipertensão deve ser considerada apenas quando presente na primeira metade da gestação e de forma alguma deve oferecer confusão com pré-eclâmpسيا, característica da sua segunda metade. Ressalte-se que a “hipertensão do jaleco branco” pode evoluir para pré-eclâmpسيا. Assim, salientamos, para a prática clínica atual, as quatro formas descritas a seguir:

- **Hipertensão arterial crônica:** presença de hipertensão reportada pela gestante ou identificada antes de 20 semanas de gestação;
- **Pré-eclâmpsia:** manifestação de hipertensão arterial identificada após a 20ª semana de gestação, associada à proteinúria significativa. Ainda que essa apresentação seja classicamente considerada, a presença de proteinúria não é mandatória para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Assim, deve-se admitir o diagnóstico da doença se a manifestação de hipertensão após a 20ª semana estiver acompanhada de comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo (trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia), mesmo na ausência de proteinúria. Além disso, a associação de hipertensão arterial com sinais de comprometimento placentário, como restrição de crescimento fetal e/ou alterações dopplervelocimétricas, também deve chamar atenção para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, mesmo na ausência de proteinúria;⁽²⁶⁾
- **Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica:** esse diagnóstico deve ser estabelecido em algumas situações específicas: 1) quando, após 20 semanas de gestação, ocorre o aparecimento ou piora da proteinúria já detectada na primeira metade da gravidez (sugere-se atenção se o aumento for superior a três vezes o valor inicial); 2) quando gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica necessitam de associação de anti-hipertensivos ou incremento das doses terapêuticas iniciais; 3) na ocorrência de disfunção de órgãos-alvo;
- **Hipertensão gestacional:** refere-se à identificação de hipertensão arterial, em gestante previamente normotensa, porém sem proteinúria ou manifestação de outros sinais/sintomas relacionados a pré-eclâmpsia. Essa forma de hipertensão deve desaparecer até 12 semanas após o parto. Assim, diante da persistência dos níveis pressóricos elevados, deve ser reclassificada como hipertensão arterial crônica, que foi mascarada pelas alterações fisiológicas da primeira metade da gestação. Diante dos conceitos atuais sobre o diagnóstico de pré-eclâmpsia, mesmo na ausência de proteinúria, é preciso estar sempre atento à possibilidade de evolução desfavorável de casos inicialmente diagnosticados como hipertensão gestacional, pois até 25% dessas pacientes apresentarão sinais e/ou sintomas relacionados a pré-eclâmpsia, alterando-se, portanto, o seu diagnóstico.

Ao classificarmos as formas de hipertensão arterial na gestação há necessidade de definir alguns conceitos:⁽²⁷⁾

- **Hipertensão arterial:** valor de pressão arterial (PA) ≥ 140 e/ou 90 mmHg, avaliada após um período de repouso, com a paciente em posição sentada e manguito apropriado, considerando-se como pressão sistólica o primeiro som de Korotkoff e como pressão diastólica o quinto som de Korotkoff, caracterizado pelo desaparecimento da bulha cardíaca. Nos casos de persistência das bulhas até o final da desinsuflação do manguito, deve-se considerar como pressão diastólica o abafamento da bulha. Na falta de manguito apropriado, recomenda-se a utilização da tabela de correção da PA de acordo com a circunferência do braço da paciente. A medição deve ser realizada ao nível da metade do braço da paciente (Anexo 1);
- **Proteinúria significativa:** presença de pelo menos 300 mg em urina de 24 horas. Há grande tendência a favor da substituição do exame de proteinúria de 24 horas na prática clínica. Admite-se que a relação proteína/creatinina urinárias apresenta sensibilidade suficiente para ser utilizada na identificação de proteinúria significativa, além de representar exame de execução mais fácil e de menor custo. Considera-se alterada a relação $\geq 0,3$ (as unidades tanto de proteinúria quanto de creatinina devem estar em mg/dL). Na impossibilidade de se determinar a proteinúria

Anexo 1. Correção da pressão arterial (PA) de acordo com a circunferência do braço da paciente

Circunferência do braço	Correção PA sistólica (mmHg)	Correção PA diastólica (mmHg)
20	+11	+7
22	+9	+6
24	+7	+4
26	+5	+3
28	+3	+2
30	0	0
32	-2	-1
34	-4	-3
36	-6	-4
38	-8	-6
40	-10	-7
42	-12	-9
44	-14	-10
46	-16	-11
48	-18	-13
50	-21	-14

Fonte: Maxwell et al., 1982. Manual Técnico do Pré-natal e Puerpério - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2010.

pelos métodos anteriores, pode-se considerar a avaliação qualitativa de proteína em amostra de urina isolada (*dipstick*), considerando como positiva a presença de apenas uma cruz de proteína, identificação compatível com cerca de 30 mg/dL;⁽¹⁾

• **Pré-eclâmpسيا com sinais e/ou sintomas de deterioração clínica:**

por muito tempo a paciente com pré-eclâmpسيا foi classificada em leve ou grave, baseando-se na presença de manifestações clínicas e/ou laboratoriais que demonstrem comprometimento importante de órgãos-alvo. Recentemente, a estratificação em pré-eclâmpسيا leve e grave passou a receber críticas. Inicialmente, tal conceito poderia induzir ao erro, uma vez que todas as pacientes com pré-eclâmpسيا podem, de maneira inesperada, evoluir com desfechos desfavoráveis. Por outro lado, ao dizer que uma paciente apresenta o diagnóstico de pré-eclâmpسيا grave, podemos levar, muitas vezes, à antecipação do parto de maneira inadvertida e, por que não dizer, de maneira iatrogênica. Assim, recomendamos que as pacientes com pré-eclâmpسيا devem ser avaliadas quanto à presença ou não de sinais ou sintomas de comprometimento clínico e/ou laboratorial e ser prontamente conduzidas de acordo com eles, atentando-se sempre para a possibilidade de deterioração clínica progressiva. Os principais parâmetros clínicos e laboratoriais a serem tratados e monitorados são:

- Presença de crise hipertensiva: PA \geq 160 e/ou 110 mmHg, confirmada por intervalo de 15 minutos, preferencialmente após período de repouso e com a paciente sentada;
- Sinais de iminência de eclâmpسيا: nesse caso as pacientes apresentam nítido comprometimento do sistema nervoso, referindo cefaleia, fotofobia, fosfenas e escotomas. Periféricamente, apresentam hiper-reflexia. Dá-se grande importância também para a presença de náuseas e vômitos, bem como para dor epigástrica ou em hipocôndrio direito, sintomas esses relacionados com comprometimento hepático;
- Eclâmpسيا: desenvolvimento de convulsões tônico-clônicas em pacientes com o diagnóstico de pré-eclâmpسيا. Lembrar que em uma parcela dos casos a eclâmpسيا se apresenta como quadro inicial, principalmente em pacientes cujo diagnóstico de pré-eclâmpسيا não foi considerado apropriadamente;
- Síndrome HELLP: o termo HELLP deriva do inglês e refere-se a associação de intensa hemólise (*Hemolysis*), comprometimento hepático (*Elevated Liver enzymes*) e consumo de plaquetas (*Low Platelets*), em pacientes com pré-eclâmpسيا.

As alterações anteriormente são definidas da seguinte forma: Hemólise – presença de esquizócitos e equinócitos em sangue periférico e/ou elevação dos níveis de desidrogenase láctica (DHL) acima de 600 UI/L e/ou bilirrubinas indiretas acima de 1,2 mg/dL; comprometimento hepático determinado pela elevação dos valores de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) acima de duas vezes o seu valor de normalidade; plaquetopenia, definida por valores inferiores a 100.000/mm³;

- Oligúria: diurese inferior a 500 mL/24h. A oligúria pode não se relacionar diretamente com o comprometimento da função renal, mas apresentar-se como decorrência de intenso extravasamento líquido para o terceiro espaço, identificado facilmente pela presença de edema intenso (anasarca);
- Insuficiência renal aguda: creatinina sérica \geq 1,2 mg/dL;
- Dor torácica: nesse caso a paciente sinaliza, a partir de dor em região torácica, associada ou não à respiração, tanto o comprometimento endotelial pulmonar quanto da parte cardíaca. Salienta-se que essa queixa é frequentemente desvalorizada;
- Edema agudo de pulmão: como o próprio termo diz, relaciona-se ao intenso comprometimento endotelial pulmonar, associado ou não a insuficiência cardíaca e/ou hipertensão arterial grave. Porém, é mais frequente diante dessas associações.

Ressaltamos que, em 2013 o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) retirou dos critérios de gravidade relacionados à pré-eclâmpسيا os níveis de proteinúria (>5g/24h).⁽¹⁾ A nosso ver, a frequente utilização dos níveis de proteinúria como critério para antecipação do parto colocou essa avaliação como controversa. Assim, recomendamos que os níveis de proteinúria não sejam desvalorizados completamente, mas vistos em consonância com a clínica materna e as provas de vitalidade fetal, principalmente quando \geq 10g/24h. Porém, reforçamos que esse parâmetro não seja utilizado como critério único para a antecipação do parto.

PRÉ-ECLÂMPسيا PRECOCE OU TARDIA

Considerando a idade gestacional em que ocorre a manifestação clínica da pré-eclâmpسيا, a doença pode ser classificada em precoce (<34 semanas) ou tardia (\geq 34 semanas). Admite-se que essas duas formas de manifestação da doença diferem quanto às suas etiologias.^(28,29) A pré-eclâmpسيا de início precoce está geralmente associada a maior comprometimento do desenvolvimento placentário e da circulação uteroplacentária, com avaliação dopplervelocimétrica anormal das artérias uterinas, fetos com restrição de crescimento e piores desfechos maternos e perinatais.^(30,31)

A pré-eclâmpsia de início tardio, por sua vez, frequentemente se associa a síndromes metabólicas, inflamação e comprometimento endotelial crônicos. Assim, é comum a presença de obesidade e doenças crônicas. A avaliação do compartimento uteroplacentário muitas vezes apresenta-se dentro da normalidade ou pouco alterada. Acredita-se que desfechos maternos e perinatais são mais favoráveis, principalmente por ser uma manifestação mais próxima do termo, o que não significa que a doença possa ser considerada com menor cuidado.⁽³²⁾ Embora se admita que a incidência de pré-eclâmpsia precoce seja, de maneira geral, baixa, no Brasil ela representa até 40% dos casos de pré-eclâmpsia assistidos em centros terciários.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS CRISES CONVULSIVAS

Em gestantes, a manifestação de convulsões após a 20ª semana de idade gestacional deve ser sempre interpretada, em princípio, como eclâmpsia. Somente após criteriosa abordagem, e muitas vezes após o tratamento baseado no diagnóstico de eclâmpsia, pode ser necessária a consideração de outras causas diferenciais para o quadro convulsivo. Assim, as seguintes situações especiais devem ser consideradas para o diagnóstico diferencial:

- A ocorrência de pré-eclâmpsia/eclâmpsia antes da 20ª semana de gestação é rara e deve-se pensar na possibilidade de associação com gestação molar;
- Alterações neurológicas persistentes e casos refratários ao tratamento sugerem comprometimento anatômico, independentemente de a causa inicial ter sido realmente eclâmpsia. Assim, sempre que estivermos diante de casos de convulsões de difícil controle, principalmente na vigência do uso de sulfato de magnésio, deve-se realizar a investigação de acidente vascular cerebral;
- Sinais e sintomas neurológicos que se desenvolvem de forma repentina podem incluir: acidente vascular cerebral, lesão cerebral

expansiva, encefalopatias tóxicas e metabólicas, síndrome da vasoconstrição cerebral reversível, púrpura trombocitopênica trombótica e infecção do sistema nervoso central;⁽³³⁾

- Crises convulsivas sem déficits neurológicos podem ser desencadeadas por anormalidades metabólicas (hipocalcemia, hiponatremia, hipoglicemia), toxinas (abstinência de drogas ou álcool, intoxicação por drogas), infecção (meningite, encefalite, sepse) ou trauma cefálico recente. Entretanto, a ausência de déficits neurológicos não exclui uma anormalidade anatômica cerebral;
- A gestação é fator desencadeante para alguns distúrbios associados à atividade convulsiva, como púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica urêmica, que podem ser de difícil diferenciação com o quadro de eclâmpsia que ocorre associado à síndrome HELLP. Outra doença clínica que pode iniciar sua manifestação clínica na gestação como manifestações neurológicas é o lúpus eritematoso sistêmico;
- Em resumo, a investigação com exames de imagem está indicada sempre que a paciente apresentar: déficit neurológico, coma, convulsões de difícil controle, alterações visuais persistentes, convulsões antes de 20 semanas de idade gestacional sem associação com doença trofoblástica gestacional e ausência de diagnóstico prévio de epilepsia.

PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Entendemos por predição a identificação de riscos de desenvolver um problema, ou seja, a suposição de que os fenômenos se repetirão de forma constante. Sendo assim, deve-se considerar que a predição da pré-eclâmpsia esbarra em várias questões, como as lacunas em sua fisiopatologia, a diversidade de formas clínicas e a heterogeneidade entre as populações. Assim sendo, vamos nos fundamentar naquilo que seja mais efetivo e tenha aplicabilidade clínica consistente para a realidade brasileira.⁽³⁴⁾

Em todos os contextos, a história clínica não deve ser subestimada, pois fornece dados importantes e permanece como a forma efetiva para identificar gestantes com maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Independentemente da quantificação do risco, a identificação dessas condições deve servir para orientar a ampliação da vigilância pré-natal, tendo-se a cautela de não criar ansiedade desnecessária na paciente. A tabela 1 relaciona algumas das condições clínicas mais frequentes em relação ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia e demonstra o risco relativo que cada uma delas possui de contribuir para esse desfecho.

É possível que a interpretação da magnitude dos riscos relativos associados a cada uma dessas condições



Foto: Shutterstock

Tabela 1. Fatores de risco relacionados à ocorrência de pré-eclâmpسيا

Característica clínica	Risco relativo
Hipertensão arterial crônica (PAD 80-89 na 1ª consulta pré-natal)	1,38 1,01-1,87
Idade > 40 anos e primípara	1,69 1,23-2,29
Idade > 40 anos e múltipara	1,96 1,34-2,87
IMC > 30 na primeira consulta pré-natal	2,12 1,56-2,88
História familiar de pré-eclâmpسيا (mãe, avó, irmã)	2,90 1,70-4,93
Nuliparidade	2,91 1,28-6,61
Gestação múltipla	2,93 2,04-4,21
Diabetes melito preexistente	3,56 2,54 4,99
História progressiva de pré-eclâmpسيا	7,19 5,85-8,83
Síndrome de anticorpo antifosfolípide	9,72 4,34-21,75

Fonte: Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.⁽⁶⁴⁾

clínicas seja diferente por parte de cada profissional, sendo esses riscos, então, menos ou mais valorizados. Independentemente disso, baseando-se nos riscos expostos, é permitido dizer que todas as pacientes que apresentam pelo menos uma das características apresentadas na tabela 1 poderiam receber as formas de prevenção de pré-eclâmpسيا que serão apresentadas neste capítulo. Entretanto, recomenda-se, segundo as orientações da OMS e da ISSHP, atenção especial para a adoção dos métodos de prevenção na presença das seguintes condições clínicas: antecedente de pré-eclâmpسيا (pessoal ou familiar), hipertensão arterial crônica, obesidade (IMC > 30), diabetes, doenças renais, doenças autoimunes, síndrome antifosfolípide e gravidez múltipla.

Considerando a introdução de biomarcadores no contexto de predição da pré-eclâmpسيا, não há evidências de que eles devam ser incorporados de forma rotineira, em vista das limitações na sensibilidade e dos custos de sua incorporação. Podem ser incluídos nessa premissa o Doppler das artérias uterinas, no primeiro e segundo trimestres, e os seguintes marcadores sanguíneos: PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein A*), ADAM-12 (*disintegrin and metalloproteinase-12*), PP-13 (*placental protein-13*), ácido úrico, leptina, homocisteína, sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*) e PlGF (*placental growth factor*), além de marcadores urinários como a albuminúria e a calciúria.

Levando em conta que, a ocorrência de pré-eclâmpسيا é baixa na população geral (2% a 5%), todos os testes preditivos não oferecem sensibilidade razoável. Portanto, a exemplo do ACOG e da OMS, nossa recomendação para a predição da pré-eclâmpسيا é que ela seja baseada na história clínica da paciente.^(1,7)

PREDIÇÃO DE DESFECHOS ADVERSOS NA PRÉ-ECLÂMPسيا

A conduta expectante em pacientes com pré-eclâmpسيا é desejada sempre que nos encontramos diante de prematuridade fetal ou quando há escassez de recursos para suporte materno e do recém-nascido no local de atendimento. Essa decisão permite a promoção da maturidade pulmonar fetal com o uso de corticoides e a remoção da gestante para um centro mais qualificado. Porém, o tempo para que tudo seja gerenciado, incluindo o transporte da paciente, pode adiar ações e favorecer o agravamento das condições clínicas, especialmente porque as decisões são baseadas em graus de subjetividade. Visando reduzir a incerteza nessas decisões, desenvolveu-se um modelo matemático com valor preditivo para avaliar as chances de desfechos adversos em até 48 horas a partir da admissão da paciente, o PIERS (*Preeclampsia Integrated and Estimated Risks*).⁽³⁵⁾ A “calculadora de risco” PIERS está disponível *on-line* no endereço <https://pre-empt.bcchr.ca/monitoring/fullpiers> e em aplicativo para celulares.

Os eventos adversos considerados no modelo PIERS são: eclâmpسيا, coma, cegueira central, descolamento de retina, acidente vascular cerebral, descolamento prematuro da placenta, coagulopatia, disfunção hepática grave, hematoma hepático, edema pulmonar, infarto do miocárdio, insuficiência renal aguda e ascite. Considerando que esses eventos são ameaçadores à vida da gestante, incluir uma ferramenta que possa pautar nossas decisões de forma mais objetiva parece ser fundamental em termos de proteção materna e fetal. A figura 1 ilustra a calculadora e a maneira de sua utilização. A decisão será de acordo com o cenário de atendimento, mas imagina-se que transportar uma paciente com 1,5% de risco é totalmente diferente se o valor calculado for 26,5%.



Foto: Shutterstock

fullPIERS CALCULATOR help

Português ▼

Idade gestacional (idade gestacional no parto, se diagnóstico de pré-eclâmpsia for pós-parto):
 semanas dias

O paciente apresenta dor torácica ou dispneia?

SpO2* (usar 97% se desconhecido):
 %

Plaquetas (x10⁹/L):

Creatinina (mg/dL):

AST/SGOT (U/L):

Probabilidade de desfecho adverso nas próximas
 %

Para o preenchimento adequado da calculadora, algumas regras devem ser obedecidas.

Na figura ao lado, temos um exemplo de como deve ser feita a alimentação dos dados e o risco resultante. Algumas informações adicionais:

1. A idade gestacional em semanas e dias. Para semanas completas, será acrescentado "0". Por exemplo, deverá ser preenchido 22 semanas 0 dias.
2. Caso não for disponível oxímetro, assumir 97% de saturação.
3. Para a creatinina, usar ponto e não vírgula. Exemplo, 2,5 mg/dL e não 2,5 mg/dL.
4. Atenção para as unidades. Existem duas alternativas: Imperial Unit (IU) e Standard Internacional (SI). Para o sistema brasileiro utilizar SI.

Figura 1. Calculadora fullPIERS com exemplo de situação clínica, dados laboratoriais e o cálculo resultante.

PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Inicialmente relacionaremos as intervenções que não reduzem o risco de pré-eclâmpsia e, portanto, não há razões para sua aplicação na prática clínica. Assim sendo, não há razões para orientar repouso, restrição de sal na dieta, uso de antioxidantes (vitaminas C e E), vitamina D, ômega-3 ou de enoxaparina visando à prevenção da pré-eclâmpsia.

As intervenções recomendadas e que podem resultar em redução dos riscos de desenvolver pré-eclâmpsia são: o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e a suplementação de cálcio.^(36,37)

No que diz respeito ao uso do AAS, esse deve ser recomendado na dose de 100 a 150 mg ao dia para as pacientes identificadas como de risco, de acordo com as orientações descritas acima sobre a predição da pré-eclâmpsia. O AAS deve ser administrado o mais precocemente possível e durante a noite. Assim, parece razoável iniciar em torno de 12 semanas, ainda que não exista nenhum risco associado, caso seja iniciado antes disso. Embora possa ser mantido até o final da gestação, sua suspensão após a 36ª semana parece uma conduta racional, pois permite a renovação de plaquetas com plena capacidade funcional para as demandas do parto.

Em relação à suplementação de cálcio, uma revisão sistemática concluiu que, de forma geral, ela resulta em redução de 55,0% no risco de pré-eclâmpsia. Esse efeito é ainda maior em mulheres com dieta pobre em cálcio, resultando em redução de 74,0%. Em mulheres com risco elevado para pré-eclâmpsia, essa redução pode chegar a 78,0%. Dessa forma, durante a gestação, todas as mulheres devem ser orientadas a ter uma dieta rica em cálcio; para aquelas com risco para pré-eclâmpsia e/ou dieta pobre em cálcio, recomenda-se a suplementação de 1,0 a 2,0g ao dia.

Ainda em relação às ações de prevenção, as intervenções discutidas até aqui se referem ao cenário da assistência pré-natal. Porém, deve ser ressaltado que ações preventivas não se limitam a "evitar" que a pré-eclâmpsia ocorra, mas também a reduzir os riscos de evolução para formas graves. Assim sendo, o sulfato de magnésio (MgSO₄) deve ser incluído nessa questão, pois reconhecidamente é a melhor alternativa para prevenção e tratamento da eclâmpsia. Essa medicação deve ser disponibilizada em todos os serviços de assistência materno-fetal, mesmo naqueles de atenção primária. A utilização de MgSO₄ é preconizada sempre diante dos quadros de iminência de eclâmpsia e ainda de forma liberal em pacientes com pré-eclâmpsia com sinais de gravidade, especialmente para aquelas com PA de difícil controle e síndrome HELLP; enfim, sempre diante de situações cuja percepção clínica não descarte a possibilidade de evolução para formas de maior gravidade ou eclâmpsia.

CONDUTA NA PRÉ-ECLÂMPسيا

Princípios gerais

É fundamental buscar o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Na assistência pré-natal, deve-se dar atenção para o ganho de peso, principalmente quando ele acontece de maneira rápida e se acompanha de edema de mãos e face. Deve-se ainda atentar para os níveis pressóricos e para as queixas relacionadas a sinais ou sintomas de comprometimento de órgãos-alvo.

Diante do diagnóstico da pré-eclâmpsia, o foco do controle clínico é a prevenção da morbimortalidade materna e perinatal, por meio: de orientações sobre os sinais de comprometimento da doença, de encaminhamento e assistência em serviços terciários e com assistência neonatal qualificada, do bom controle pressórico, da prevenção da eclâmpsia ou de sua recorrência e na identificação precoce de alterações laboratoriais, principalmente aquelas relacionadas à síndrome HELLP. Acrescenta-se ainda a avaliação do bem-estar fetal. A combinação dessas ações deve possibilitar a condução dos casos objetivando-se a realização do parto, única forma real de evitar a progressão imediata da doença, com equilíbrio entre as repercussões materno-fetais e os impactos da prematuridade.

Na vigência de eclâmpsia, são considerados princípios básicos de conduta: evitar trauma por queda, manter a permeabilidade das vias aéreas e garantir suporte de oxigênio, e prevenir a aspiração em casos de vômitos. Assim, preconiza-se colocar a gestante em decúbito lateral esquerdo ou semissentada em cama com grades laterais, utilizar cânula de Guedel, fornecer oxigênio nasal 5L/min e obter prontamente acesso venoso.

Tratamento não farmacológico

Dieta

Recomenda-se dieta normal, sem restrição de sal, uma vez que não há evidências para se preconizar essa conduta no

auxílio do controle pressórico ou na prevenção de desfechos adversos. Além disso, é preciso lembrar que essas pacientes podem precisar de longos períodos de internação e a manutenção da mínima qualidade na dieta delas torna-se importante nesses momentos. Admite-se ainda que a restrição na ingestão de sódio possa reduzir o volume intravascular.^(1,38)

Repouso hospitalar ou domiciliar

Sugere-se que a redução da atividade física para mulheres com pré-eclâmpsia possa contribuir para melhora no fluxo sanguíneo uteroplacentário e prevenir a exacerbação da hipertensão, particularmente se a PA não estiver bem controlada. Porém, não há evidências de que melhore significativamente os principais desfechos maternos e perinatais, sendo importante ressaltar que não há evidências para se recomendar o repouso absoluto das pacientes com pré-eclâmpsia.⁽³⁹⁾

Acompanhamento laboratorial

O diagnóstico de pré-eclâmpsia necessita de acompanhamento com exames laboratoriais para identificar precocemente o comprometimento de órgãos-alvo e diagnosticar a síndrome HELLP ainda em seu estágio inicial (apenas alterações laboratoriais, sem sinais e sintomas clínicos). A frequência desse acompanhamento depende da evolução e da gravidade de cada caso, recomendando-se sua execução de maneira geral, uma vez por semana. Deve-se colher hemograma (avaliar hematócrito e hemoglobina, bem como a contagem de plaquetas), DHL, bilirrubinas totais ou haptoglobina (padrão-ouro de anemia microangiopática), creatinina e AST. Ressaltamos que: 1) não há necessidade de avaliações repetidas de proteinúria; 2) a dosagem de ureia não deve ser realizada se não houver nítido comprometimento renal ou suspeita de síndrome hemolítico-urêmica; 3) para a avaliação do comprometimento hepático, apenas a dosagem de AST se mostra suficiente; 4) a dosagem de ácido úrico apresenta correlação com desfechos adversos, porém, se solicitada, não constitui marcador único para decisões clínicas.

Acompanhamento hospitalar ou ambulatorial

Ao considerarmos o grau de imprevisibilidade da pré-eclâmpsia, o acompanhamento hospitalar e amiúde seria plenamente justificado. Entretanto, é preciso também reconhecer que períodos longos de internação não são fáceis para pacientes e familiares, além de representarem sobrecarga quando se trata de leitos hospitalares. Assim, recomenda-se a internação assim que haja forte suspeita ou confirmação do diagnóstico de pré-eclâmpsia, para que se possam avaliar adequadamente as condições materno-fetais, introduzir/adequar as doses de anti-hipertensivos e orientar paciente e familiares sobre o problema em questão, os riscos e os tipos de complicações. Após um período inicial, que pode ser variável para cada paciente, pode-se preconizar “licenças” hospitalares e a paciente pode intercalar períodos de in-

ternação (ou de avaliação hospitalar) com períodos em domicílio. Serviços bem-estruturados, com ambulatório específico e principalmente aqueles com programas de hospital-dia são perfeitos para esses casos. Por fim, a decisão pelo acompanhamento hospitalar ou ambulatorial dependerá muito das condições socioculturais das pacientes, e diante da identificação de quaisquer problemas que possam comprometer a adequada vigilância dos casos, a internação torna-se imprescindível.

Tratamento farmacológico Anti-hipertensivos

A decisão de introduzir anti-hipertensivos deve considerar os riscos e benefícios para a mãe e o feto, tomando-se como fatores principais o valor da PA e a presença ou não de sinais e sintomas relacionados aos níveis pressóricos. Lembramos que pacientes hipertensas crônicas muitas vezes toleram níveis elevados de PA sem apresentar quaisquer manifestações clínicas. Ao contrário, pacientes jovens, com níveis de PA anteriores considerados baixos, podem até mesmo evoluir para quadros graves e eclâmpsia, ainda com níveis pouco elevados da PA. Assim, ao se considerar a necessidade de tratamento medicamentoso, recomenda-se, inicialmente, a classificação da PA durante a gestação em:

- **Hipertensão arterial leve:** PA sistólica ≥ 140 e < 150 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 e < 100 mmHg;
- **Hipertensão arterial moderada:** PA sistólica entre ≥ 150 e < 160 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 100 e < 110 mmHg;
- **Hipertensão arterial grave:** PA sistólica ≥ 160 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 110 mmHg.

Há consenso de que os casos de hipertensão arterial grave, também referidos como crise hipertensiva, devem ser sempre tratados com presteza e as pacientes devem ser internadas e/ou encaminhadas para centros de referência, a fim de se investigar comprometimentos de órgãos-alvo e as condições fetais.

No que se refere ao uso de anti-hipertensivos diante de níveis de hipertensão considerados não graves, a maior preocupação é a redução excessiva e/ou brusca da PA. Tal preocupação origina-se do fato de que, ainda que a redução da PA melhore as condições circulatórias sistêmicas, pouco efeito é obtido com relação à circulação uteroplacentária. Assim, as dificuldades para se manter a perfusão desse compartimento diante da redução agressiva da PA sistêmica poderiam contribuir negativamente para a nutrição e/ou oxigenação fetais. No entanto, metanálises de ensaios randomizados, considerando o tratamento anti-hipertensivo de gestantes com hipertensão leve a moderada e o recente *trial* CHIPS, não verificaram aumento de restrição de crescimento ou de outros desfechos perinatais adversos.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Esses dados contrastam com uma metanálise anterior, que avaliou o efeito da terapia anti-hipertensiva sobre o peso fetal e concluiu que a redução de 10 mmHg na PA média se associou à redução de 176g no peso ao nascer.⁽⁴³⁾ Acreditamos que

esse ponto controverso tenha sido melhor estudado no *trial* CHIPS, apontando que o tratamento mais rigoroso da PA, com o objetivo de manter os níveis de PA diastólica em torno de 85 mmHg, atua prevenindo a ocorrência de hipertensão grave, exercendo, assim, fator protetor materno, sem promover riscos fetais.⁽⁴²⁾

Todos os anti-hipertensivos atravessam a barreira placentária, porém os agentes citados abaixo (Quadros 1 e 2) apresentam perfil de segurança aceitável na gestação, e a escolha de cada um deles dependerá da familiaridade que cada obstetra tem com eles e da forma

de administração possível em cada situação, ou seja, via oral ou endovenosa.

Uma vez que o tratamento das crises hipertensivas é imperioso, recomenda-se também a introdução de anti-hipertensivos sempre que a PA atingir níveis ≥ 150 e/ou 100 mmHg, níveis ≥ 140 e/ou 90 mmHg persistentes ou ainda se a paciente se mostrar sintomática. Em consonância com essas recomendações, reforçamos que a ISSHP concorda e preconiza que o objetivo do tratamento é manter os níveis de PA diastólica em torno de 85 mmHg.⁽²⁶⁾

Quadro 1. Anti-hipertensivos recomendados para uso na gestação

Classe do agente	Agente	Posologia
Simpatolíticos de ação central, α_2 -agonistas	Metildopa Comprimidos de 250 e 500 mg	750 a 2.000 mg/dia 2 a 4x/dia
	Clonidina Comprimidos de 0,1 e 0,2 mg	0,2 a 0,6 mg/dia 2 a 3x/dia
Bloqueadores de canais de cálcio	Nifedipino retard Comprimidos de 10 e 20 mg	20 a 120 mg/dia 1 a 3x/dia
	Anlodipino Comprimidos de 2,5, 5 e 10 mg	5 a 20 mg/dia 1 a 2x/dia
Vasodilatador periférico*	Hidralazina Drágeas de 25 e 50 mg	50-150 mg/dia
β -bloqueadores*	Metoprolol Comprimidos de 25, 50 e 100 mg	100 a 200 mg/dia 1 a 2 x/dia
	Carvedilol Comprimidos de 6,25 e 12,5 mg	12,5 a 50 mg/dia 1 a 2 x/dia Recomenda-se iniciar com 12,5 mg/dia por dois dias e a partir de então aumentar a dose

* Recomendamos essas medicações como terceira droga para associação de medicamentos para controle pressórico ou no caso de impossibilidade de uso das drogas de primeira escolha. Os β -bloqueadores de maior experiência clínica são o labetalol e o pindolol. Entretanto, o primeiro não está liberado para uso no Brasil e o segundo foi recentemente retirado do mercado.

Quadro 2. Agentes recomendados para o tratamento da crise hipertensiva em gestantes

Agente	Dose inicial	Repetir, se necessário	Dose máxima
Hidralazina Ampola de 20 mg/mL	5 mg, via intravenosa	5 mg, a cada 20 minutos	45 mg
A ampola de hidralazina contém 1 mL, na concentração de 20 mg/mL. Diluir uma ampola (1 mL) em 19 mL de água destilada, assim, obtêm-se a concentração de 1 mg/mL.			
Nifedipino Comprimido de 10 mg	10 mg, via oral	10 mg, a cada 20-30 minutos (via oral)	30 mg
Nitroprussiato de sódio Ampola 50 mg/2 mL	0,5 a 10 mcg/kg/min, infusão intravenosa contínua		#
A ampola de nitroprussiato de sódio contém 2 mL, na concentração de 50 mg/2 mL. Diluir uma ampola (2 mL) em 248 mL de soro glicosado 5%, assim teremos a concentração de 200 mcg/mL.			

Anti-hipertensivos recomendados para o tratamento de formas não graves da pressão arterial

Os quadros 1 e 2 apresentam os anti-hipertensivos recomendados para uso na gestação, devendo as escolhas basearem-se no grau de experiência/familiaridade apresentado por aquele que os prescreve.

São contraindicados na gestação os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) e os inibidores diretos da renina (alisquireno), pois se associam a anormalidades no desenvolvimento dos rins fetais quando utilizados a partir do segundo trimestre de gestação. Assim, as pacientes devem ser orientadas a suspender e/ou substituir a medicação no primeiro trimestre, assim que recebem o diagnóstico da gestação. Porém, é importante tranquilizar essas pacientes quanto ao uso das medicações no início da gestação, pois essas drogas não são teratogênicas e sim fetotóxicas, não havendo riscos de malformação com a utilização no primeiro trimestre.⁽⁴⁴⁾ Mesmo assim, o planejamento ideal para esses casos é a orientação pré-concepcional.

Aspectos relacionados ao uso de diuréticos apontam que o papel dos diuréticos tiazídicos é controverso, embora algumas diretrizes sugiram que esses agentes podem ser mantidos em mulheres com hipertensão crônica que faziam seu uso antes da gestação.^(26,45) Tais diretrizes apoiam-se no fato de que a redução do volume circulatório, alteração que acompanha essas medicações nas primeiras semanas de uso, provavelmente não ocorreria nessa situação, assumindo-se que a dose do medicamento e a ingestão de sódio serão constantes durante toda a gravidez. Entretanto, o uso de diuréticos em gestantes hipertensas crônicas deve ser interrompido se houver redução do volume de líquido amniótico (oligoâmnio) ou superposição de pré-eclâmpsia, uma vez que esta, por si só, determina contração do volume circulatório. Exceções se fazem para os casos de edema agudo de pulmão ou diante de comprometimento funcional renal, situações em que o diurético de escolha é a furosemida.⁽³⁹⁾

Hipertensão arterial grave

O objetivo do tratamento é diminuir a PA em 15% a 25%, atingindo-se valores da PA sistólica entre 140 e 150 mmHg e da PA diastólica entre 90 e 100 mmHg. Qualquer que seja o anti-hipertensivo utilizado, devem-se evitar quedas bruscas da PA, pelos riscos maternos (acidente vascular cerebral, infarto) e de se reduzir em demasia a perfusão uteroplacentária, potencializando-se, assim, os efeitos negativos sobre o estado fetal.⁽²⁾ Uma vez obtidas as reduções desejadas nas pressões sistólica e diastólica, inicia-se ou otimiza-se rapidamente a utilização dos anti-hipertensivos de manutenção por via oral (Quadros 2 e 3).

Hidralazina

A hidralazina, um vasodilatador periférico, é amplamente utilizada na situação de pré-eclâmpsia para o tratamento agudo da hipertensão grave.⁽⁴⁶⁾ A ação máxima da droga ocorre em 20 minutos. O monitoramento da PA deve ser rigoroso, uma vez que há riscos de hipotensão, que deve ser prontamente corrigida com a elevação dos membros inferiores e remoção de medicações ou fatores que possam estar agindo como potencializadores. Não se conseguindo o retorno da PA, recomenda-se a hidratação, porém esta deve ser cuidadosa.

Nifedipino

Nifedipino oral de liberação imediata, um bloqueador de canais de cálcio, também pode ser usado como terapia de primeira linha, especialmente quando o acesso intravenoso não está disponível.⁽⁴⁷⁾ Sua ação máxima ocorre entre 30 e 40 minutos. Salienta-se que os comprimidos não devem ser mastigados e não devem ser utilizadas as formulações pela via sublingual.

Nitroprussiato de sódio

Potente vasodilatador arterial e venoso. A experiência clínica limitada e o receio quanto à possibilidade de in-

Quadro 3. Esquema de infusão recomendado para o nitroprussiato de sódio

Dose desejada (mcg/kg/min)		0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	
Peso da paciente	50 kg	7,5	15,0	30,0	60,0	90,0	120,0	Velocidade de infusão (mL/h)
	60 kg	9,0	18,0	36,0	72,0	108,0	144,0	
	70 kg	10,0	21,0	42,0	84,0	126,0	168,0	
	80 kg	12,0	24,0	48,0	96,0	144,0	192,0	
	90 kg	14,0	27,0	54,0	108,0	162,0	216,0	
	100 kg	15,0	30,0	60,0	120,0	180,0	240,0	

Do ponto de vista prático, recomenda-se iniciar com a dose mínima e aumentar 1 mL/h a cada 10 minutos. A dose máxima, quando necessária, não deve ser utilizada por mais do que 10 minutos, devendo-se reduzi-la, então, pela metade. O nitroprussiato deixa de agir 3 minutos após a interrupção da infusão.

toxicação fetal por cianeto por muito tempo restringiram o uso de nitroprussiato na gravidez. Entretanto, não há evidências que suportem o risco fetal, principalmente nos casos de utilização por curto período de tempo (6-12h). O nitroprussiato é recomendado especialmente para gestantes com edema agudo de pulmão associado a comprometimento funcional cardíaco, por exercer importantes benefícios tanto na pós-carga quanto na pré-carga.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Sulfato de magnésio (MgSO₄.7H₂O)

Desde a publicação dos resultados do *The Collaborative Eclampsia Trial (Magpie Trial)*, o sulfato de magnésio passou a ser a droga de escolha para o tratamento da iminência de eclâmpsia e da eclâmpsia.⁽⁵¹⁾ Revisões sistemáticas indicam que o sulfato de magnésio é mais seguro e eficaz do que fenitoína, diazepam ou *cocktail* lítico (clorpromazina, prometazina e petidina) para a prevenção de convulsões recorrentes em eclâmpsia, além de ter baixo custo, facilidade de administração e não causar sedação.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ Ademais, recentemente a exposição fetal à terapia com sulfato de magnésio se mostrou como importante arma na redução dos casos de paralisia cerebral e disfunção motora grave em recém-nascidos prematuros (<32 semanas de gestação).⁽³⁾ Sendo assim, a utilização do sulfato de magnésio é altamente recomendada para os casos de: iminência de eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP (15% dessas pacientes evoluem com eclâmpsia) e pré-eclâmpsia com deterioração clínica e/ou laboratorial, incluindo hipertensão de difícil controle (Quadro 4).

Os principais esquemas de uso do sulfato de magnésio são o Pritchard e o de Zuspan, que devem ser empregados de acordo com a experiência de cada serviço, uma vez que são considerados de igual eficácia.

Deve-se usar o sulfato de magnésio hepta-hidratado e estar atento para a concentração disponível do magnésio:

- MgSO₄ 50% – ampola com 10 mL contém 5g de magnésio;

- MgSO₄ 20% – ampola com 10 mL contém 2g de magnésio;
- MgSO₄ 10% – ampola com 10 mL contém 1g de magnésio.

Aspectos relacionados ao uso do MgSO₄

O obstetra não deve ter receio quanto ao uso do sulfato de magnésio, uma vez que as chances de complicações relacionadas a essa medicação são raras e deixar de administrá-la é mais temerário do que a ocorrência de qualquer risco. Recomendam-se apenas alguns cuidados, que devem ser seguidos:

- Se houver necessidade de referenciar a gestante para outro serviço, o esquema preferencial é o intramuscular (Pritchard), pois confere maior segurança para o transporte;
- A concentração terapêutica do íon magnésio varia de 4 a 7 mEq/L (4,8 a 8,4 mg/dL), e o reflexo patelar fica abolido com 8 a 10 mEq/L e há risco de parada respiratória a partir de 12 mEq/L. A dose inicial, adequadamente administrada, não oferece riscos de intoxicação. Após essa, recomenda-se a monitorização dos seguintes parâmetros, a fim de se manter a dose endovenosa ou aplicar nova dose intramuscular: reflexo patelar presente, frequência respiratória ≥ 16 irpm e diurese ≥ 25 mL/h. Diante de alterações nesses parâmetros, recomenda-se a redução ou parada da infusão endovenosa ou não realização da dose intramuscular. Procede-se, então, à avaliação dos níveis de MgSO₄ e da função renal. Diante de valores dentro dos limites de normalidade, deve-se reiniciar o tratamento. O gluconato de cálcio (1g por via endovenosa – 10 mL a 10% – administrado lentamente) deve ser utilizado nos casos de sinais de intoxicação pelo magnésio;

Quadro 4. Esquemas do MgSO₄ para prevenção e tratamento da eclâmpsia

Esquema do sulfato de magnésio	Dose inicial	Dose de manutenção
Esquema de Pritchard Intravenoso e intramuscular	4g por via intravenosa (<i>bolus</i>), administrados lentamente ^a + 10g intramuscular (5g em cada nádega) ^b	5g por via intramuscular profunda a cada 4 horas ^b
Esquema de Zuspan Intravenoso exclusivo	4g por via intravenosa (<i>bolus</i>), administrados lentamente ^a	1g por via intravenosa por hora em bomba de infusão contínua (BIC) ^c

^a **Preparação da dose de ataque intravenosa:** MgSO₄ 50% – 1 ampola contém 10 mL com 5g de MgSO₄. Diluir 8 mL de MgSO₄ 50% (4g) em 12 mL de água destilada ou soro fisiológico. A concentração final terá 4g/20 mL. Infundir a solução por via intravenosa lentamente (15-20 minutos).

Outra possibilidade: diluir 8 mL em 100 de soro fisiológico a 0,9%. Infundir em bomba de infusão contínua a 300 mL/h. Assim o volume total será infundido em torno de 20 minutos.

^b **Preparação da dose de manutenção no esquema de Pritchard:** Utilizar 10 mL da ampola de MgSO₄ 50%. Outras apresentações não devem ser utilizadas para esse esquema devido ao volume excessivo delas.

^c **Preparação da dose de manutenção no esquema de Zuspan:** Diluir 10 de MgSO₄ 50% (1 ampola) em 490 mL de soro fisiológico a 0,9%. A concentração final terá 1g/100 mL. Infundir a solução por via intravenosa na velocidade de 100 mL por hora.

- Nos casos de recorrência da crise convulsiva, administram-se mais 2g do sulfato de magnésio por via endovenosa (*bolus*) e utiliza-se como manutenção a dose de 2g/h. Se dois desses *bolus* não controlarem as convulsões, a droga de escolha será a difenil-hidantoína em seu esquema clássico para o tratamento de crises convulsivas. Recomenda-se ainda nesses casos a investigação de complicações cerebrais, principalmente hemorragias intracranianas;
- Em pacientes com insuficiência renal (creatinina $\geq 1,2$ mg/dL), a dose de manutenção deve ser a metade da dose recomendada. Deve-se interromper a infusão do sulfato de magnésio apenas se a diurese for inferior a 25 mL;
- Recomenda-se a manutenção do sulfato de magnésio durante 24 horas após a resolução da gestação ou após a última crise convulsiva.

CONDUTA OBSTÉTRICA

Pré-eclâmpsia sem sinais de deterioração clínica ou laboratorial

Recomendamos, baseados nas melhores evidências, que a conduta seja expectante somente até as 37 semanas. A partir desse momento e sempre que o diagnóstico de pré-eclâmpsia for realizado no termo, a resolução da gestação deverá ser indicada, reduzindo-se, assim, os riscos maternos, sem alterar os resultados perinatais.⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾ Evidentemente, é preciso:

- Manter o controle da PA;
- Orientar e monitorar sinais e sintomas de iminência de eclâmpsia;
- Monitorar periodicamente alterações laboratoriais (hemograma, função renal e hepática). Recomenda-se a reavaliação semanal ou diante de alterações clínicas e/ou descontrole pressórico;
- Manter a vigilância do bem-estar e do crescimento fetal. Recomenda-se a combinação das avaliações biofísica (principalmente cardiotocografia) e hemodinâmica (dopplervelocimetria). Entretanto, é comum que diferentes centros sigam protocolos específicos, baseados na disponibilidade dos métodos de avaliações.

Pré-eclâmpsia com sinais ou sintomas de deterioração clínica e/ou laboratorial

É importante ter em mente que muitas vezes os sinais e sintomas de gravidade da pré-eclâmpsia são transitórios. Exemplo disso se dá com a própria hipertensão arterial, que, após ser controlada, pode permanecer estável por tempo variável. Assim, é sempre prudente instituir os tratamentos pertinentes para cada caso e reavaliar a paciente clínica e laboratorialmente antes de proceder à indicação do parto. Nesse contexto, as situa-

ções de deterioração clínica que indicam a resolução da gestação são:

- Síndrome HELLP;
- Eclâmpsia;
- Descolamento prematuro de placenta;
- Hipertensão refratária ao tratamento com três drogas anti-hipertensivas;
- Edema agudo de pulmão/ comprometimento cardíaco;
- Alterações laboratoriais progressivas (trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas);
- Insuficiência renal, evidenciada principalmente por elevação progressiva dos níveis de ureia e creatinina, oligúria e anasarca;
- Alterações na vitalidade fetal.

Idade gestacional inferior a 24 semanas

A conduta expectante nessa idade gestacional está associada com alta mortalidade perinatal (>80%) e morbimortalidade materna (27% a 71%).^(57,59) Portanto, diante de quadros de deterioração clínica, recomenda-se a interrupção da gestação, uma vez que a viabilidade neonatal é baixa e cercada de diversas complicações e sequelas. Evidentemente, tal decisão deve ser compartilhada com a paciente e seus familiares. Mesmo procedendo com a interrupção da gestação, os cuidados maternos não podem ser esquecidos. Assim, preconizam-se:

- Manter controle pressórico adequado;
- Utilizar sulfato de magnésio;
- Atentar para os sinais e sintomas de iminência de eclâmpsia;
- Manter o monitoramento laboratorial de acordo com cada caso (hemograma, função renal e hepática).

Idade gestacional ≥ 24 semanas e < 34 semanas

O ônus da prematuridade é muito alto nessa fase. Assim, a resolução da gestação só deve ocorrer se a paciente se enquadrar nas alterações descritas acima. As orientações para esses casos são:

- Manter controle pressórico adequado;
- Utilizar sulfato de magnésio. Se não houver indicação absoluta para o parto, pode-se manter a medicação por 24h ou de acordo com o juízo clínico;
- Atentar para os sinais e sintomas de iminência de eclâmpsia;
- Manter o monitoramento laboratorial de acordo com cada caso (hemograma, função renal e hepática);
- Realizar vigilância do bem-estar e do crescimento fetal. Recomenda-se a combinação

das avaliações biofísica (principalmente a cardiocografia) e hemodinâmica (dopplervelocimetria). É comum que diferentes centros sigam protocolos específicos, baseados na disponibilidade dos métodos utilizados;

- Realizar corticoterapia para a maturação pulmonar fetal: betametasona (12 mg/IM a cada 24 horas/por 48 horas) ou dexametasona (6 mg/IM a cada 12 horas/por 48 horas). A droga de escolha é a betametasona, devendo a dexametasona ser utilizada apenas quando não há disponibilidade da betametasona. O uso de sulfato de magnésio nesses casos também guarda importância para a neuroproteção fetal, devendo ser utilizado com essa finalidade entre 24 e 32 semanas. É de extrema importância ressaltar que, ainda nos casos de indicação absoluta para a resolução da gestação, a estabilização clínica materna é mandatória, principalmente com a introdução do sulfato de magnésio.

Idade gestacional entre 34 e 37 semanas

A condução dos casos nesse intervalo de idade gestacional é igual àquela descrita acima para as idades gestacionais entre 24 e 34 semanas. Porém, reforçamos que, ainda que as complicações relacionadas à prematuridade sejam menores a partir de 34 semanas, elas ainda existem, portanto recomenda-se que, diante da melhora clínica e laboratorial materna, bem como de vitalidade fetal preservada, o parto seja postergado para mais próximo do termo.⁽⁶⁵⁾

Via de parto

A via de parto se fundamenta na indicação obstétrica, sendo o parto transpélvico sempre desejado, tanto na prematuridade quanto no termo, podendo-se realizarem os procedimentos de preparo do colo diante da vitalidade fetal preservada. Entretanto, em casos de pré-eclâmpsia com deterioração clínica e/ou laboratorial e colo uterino desfavorável, muitas vezes nos vemos em situações de pouca segurança para aguardar a evolução do trabalho de parto, sendo a cesárea justificável. O procedimento também se justifica diante de alterações na vitalidade fetal.

Em situações de pré-eclâmpsia sem sinais de deterioração e evidentemente no termo, com colo uterino desfavorável, pode-se promover o preparo do colo uterino com misoprostol ou sonda de Foley, a fim de se obter maior sucesso com o parto vaginal. Atenta-se para os casos de uso de ocitocina, pois essa medicação promove retenção hídrica e hiponatrêmica, devendo-se utilizar soluções concentradas e soro fisiológico a 0,9%. Assim, mantêm-se o aporte hídrico e as concentrações de sódio. Uma alternativa é utilizar 10 UI de ocitocina em 500 mL de soro fisiológico, iniciando-se a infusão com 12 mL/h. O fluxograma (Figura 2) tenta orientar a condução dos casos associando a clínica materna e a avaliação da vitalidade fetal.

Quando se indicar o parto cesáreo na síndrome HELLP, com contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm³, recomendam-se os seguintes cuidados:

- Avaliar coagulograma;
- Realizar anestesia geral;
- Repor plaquetas no ato cirúrgico (geralmente cinco unidades se mostram suficientes);
- Realizar hemostasia cuidadosa.

CUIDADOS NO PUERPÉRIO

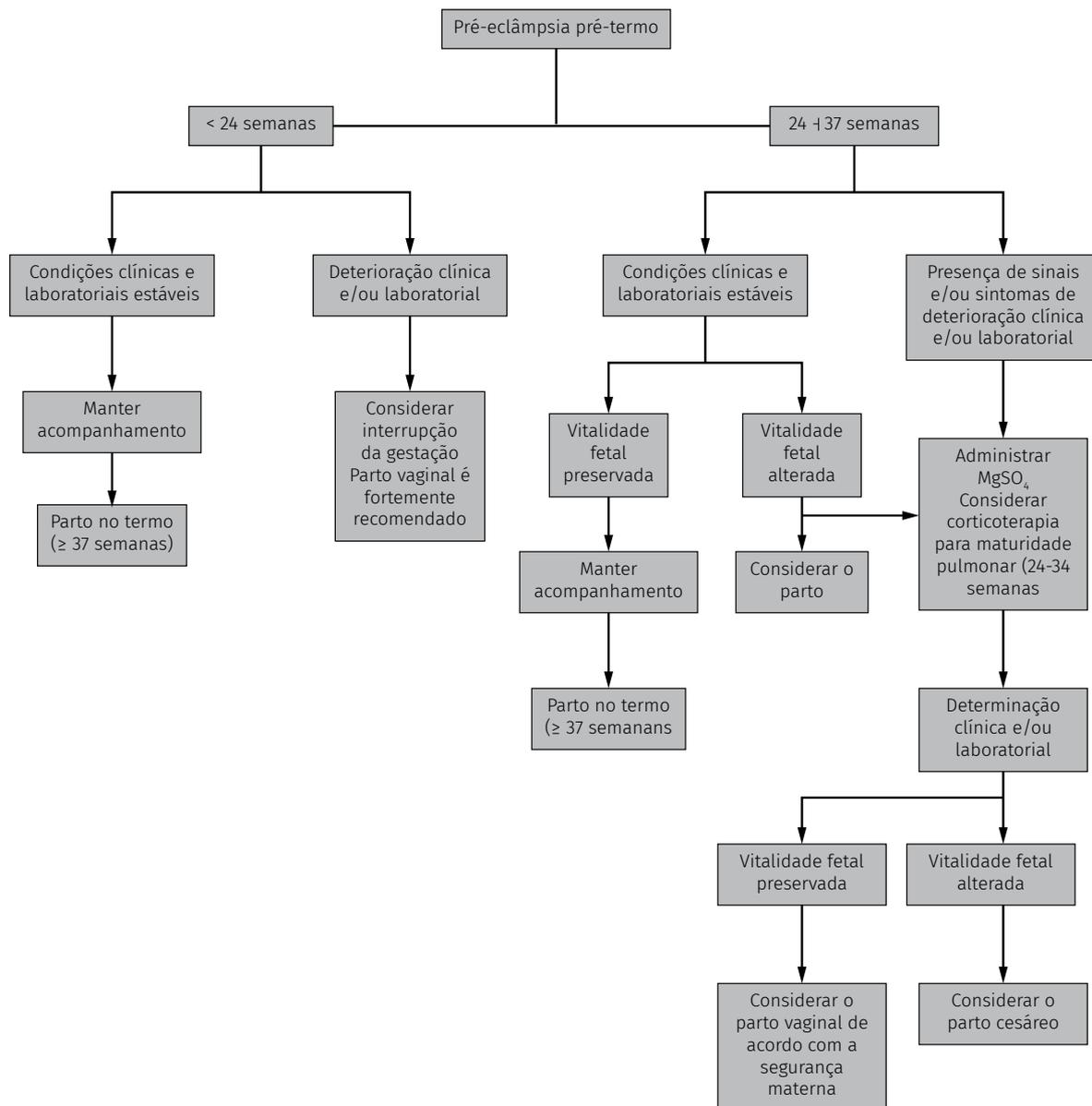
- Monitorização da PA a cada 4 horas, enquanto a paciente está internada ou mais frequente de acordo com casos específicos. É prudente suprimir a avaliação da PA noturna se a paciente estiver controlada, a fim de permitir o descanso diante da complexa atividade inicial da maternidade que acaba de se instalar.
- Evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides para controle da dor, principalmente em pacientes com comprometimento da função renal e/ou perda sanguínea importante que possa ter determinado comprometimento renal.
- Evitar o uso de medicações destinadas à supressão da lactação, como bromoergocriptina e cabergolina, uma vez que estas medicações associam-se com aumento do risco de eventos vasculares cerebrais.
- Nos casos de uso de sulfato de magnésio, manter a medicação por 24h. Reforçamos que, se a paciente apresentar PA de difícil controle e/ou sinais e sintomas de iminência de eclâmpsia, o sulfato de magnésio também deve ser utilizado no puerpério devido à persistência dos riscos de convulsão, principalmente nos primeiros cinco dias.
- Recomenda-se a utilização de anti-hipertensivos já no puerpério imediato, principalmente nos casos de maior gravidade, a menos que a PA se encontre < 110 x 70 mmHg. Além dos anti-hipertensivos recomendados na gestação, nesse momento aqueles relacionados ao sistema renina-angiotensina também podem ser utilizados.
- Na hipertensão arterial grave, seguir de acordo com as recomendações já orientadas para a gestação.
- Atentar para a deterioração clínica e/ou laboratorial. Assim, recomenda-se a reavaliação laboratorial em até 24h pós-parto. A partir de então, novos exames serão solicitados de acordo com cada caso.
- Nos casos de pacientes com hipertensão preexistente que faziam uso de medicação anti-hipertensiva e apresentava bom controle da PA com ela, pode-se reiniciá-la no pós-parto imediato se não houver contraindicação

quanto à amamentação. Se a paciente referir mau controle pressórico com a medicação prévia, ela deve ser substituída. Prefere-se, porém, não introduzir diuréticos no puerpério, pois pode haver redução do volume vascular e comprometimento da amamentação.

- Pacientes portadoras de doença renal crônica precisam ser orientadas de acordo com as recomendações da disciplina de nefrologia.
- Recomenda-se monitoramento hospitalar pelo menos até o terceiro dia pós-parto, lembrando que a dinâmica circulatória e a reabsorção hídrica para o intravascular comumente se restabelecem entre o terceiro e o quinto

dia. Assim, altas precoces não permitem a adequada monitoração desses eventos.

- Mesmo após a alta hospitalar, as pacientes precisam ser orientadas quanto à possibilidade de complicações e a reavaliação em torno de sete dias deve ser realizada.
- Todas as pacientes que apresentaram pré-eclâmpسيا devem ser orientadas quanto aos riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais. Assim, o potencial impacto negativo ao longo da vida da mulher confere a necessidade de melhor acompanhamento multidisciplinar, com observância do controle da PA, da função renal e dos perfis lipídico e glicêmico.⁽⁶⁰⁾



Vitalidade fetal alterada se define pela presença de dopplervelocimetria de artérias umbilicais com diástole zero ou reversa e/ou ducto venoso com PI > P95 de acordo com a idade gestacional e/ou cardiocografia considerada anormal.

Figura 2. Fluxograma para condução dos casos de pré-eclâmpسيا.



REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Amaral LA, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):61.
3. Norwitz ER. Cesarean section on maternal request [Internet]. UpToDate; 2018. [cited 2018 Mar 29]. Available from: <https://www.uptodate.com>
4. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
5. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1520-6.
6. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One.* 2014;9(5):e97401.
7. World Health Organization (WHO). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
8. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
9. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. *Clin Perinatol.* 2008;35(1):53-67.
10. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58.
11. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S32-7.
12. Quinn MJ. Pre-eclampsia – The “uterine reinnervation” view. *Med Hypotheses.* 2014;83(5):575-9.
13. Abou El Hassan M, Diamandis EP, Karumanchi SA, Shennan AH, Taylor RN. Preeclampsia: an old disease with new tools for better diagnosis and risk management. *Clin Chem.* 2015;61(5):694-8.
14. Tanrikulu L, Naraghi R, Ernst V, Voigt F, Hastreiter P, Doerfler A, et al. Neurovascular compression of medulla oblongata - Association for gestation-induced hypertension. *Med Hypotheses.* 2015;84(6):605-10.
15. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):71-8.
16. Brew O, Sullivan MH, Woodman A. Comparison of normal and pre-eclamptic placental gene expression: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161504.
17. Cunningham GF, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BC, et al. *Williams Obstetrics.* 24th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
18. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(1):5-13.
19. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592-4.
20. Jauniaux E, Burton GJ. [The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(8):775-85. French.
21. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(10):365-70.
22. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309(11):R1326-43.

23. Villa PM, Marttinen P, Gillberg J, Lokki AI, Majander K, Ordén MR, et al. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174399.
24. Womack J, Tien PC, Feldman J, Shin JH, Fennie K, Anastos K, et al. Obesity and immune cell counts in women. *Metabolism*. 2007;56(7):998-1004.
25. Aye IL, Lager S, Ramirez VI, Gaccioli F, Dudley DJ, Jansson T, et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod*. 2014;90(6):129.
26. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice [Review]. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.
27. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
28. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
29. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970-5.
30. Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2000;19(2):221-31.
31. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):40-9.
32. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
33. Wright WL. Neurologic complications in critically ill pregnant patients. *Handb Clin Neurol*. 2017;141:657-74.
34. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
35. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al.; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219-27.
36. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):695-703.
37. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001059.
38. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al.; European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM); ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-97.
39. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003514.
40. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD002252.
41. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5): pii: e005526.
42. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al.; CHIPS Study Group*. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153-9.
43. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated meta-regression analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(12):941-5.
44. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443-51.
45. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6461):17-23.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):908-10.
47. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol*. 2013;37(4):280-7.
48. Sass N, Itamoto CH, Silva MP, Torloni MR, Atallah AN. Does sodium nitroprusside kill babies? A systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(2):108-11.
49. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Magee LA, et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-41.
50. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):e90-5.
51. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*. 1995;345(8963):1455-63.
52. Duley L, Gulmezoglu AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002960.
53. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000127.
54. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000128.
55. van der Tuuk K, Holswilder-Oldie Scholtenhuis MA, Koopmans CM, van den Akker ES, Pernet PJ, Ribbert LS, et al.; HYPITAT study group. Prediction of neonatal outcome in women with gestational hypertension or mild preeclampsia after 36 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(7):783-9.
56. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al.; HYPITAT-II study group. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2492-501.
57. Guida JP, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm preeclampsia and timing of delivery: A systematic literature review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(11):622-31.
58. Magee L, Hall D, van der Merwe JL, Qureshi R, Rey E, Escobar Vidarte MF. Fluids, drugs and transfusion. In: Magee L, von Dadelszen P, Stones W, Matthews Mathai M, eds. *The FIGO textbook – pregnancy hypertension: An evidence-based guide to monitoring, prevention and management*. London: Global Library of Women's Medicine; 2016. cap. 8, p. 133-66.
59. Ganzevoort W, Sibai BM. Temporising versus interventionist management (preterm and at term). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):463-76.
60. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al.; American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404-23.