

ARTIGO ORIGINAL

Identificação das condições clínicas e laboratoriais de pacientes com pré-eclâmpsia referenciadas à Maternidade do Hospital de Clínicas de Itajubá.

Identification of clinical and laboratory conditions of patients with preeclampsia referenced to Maternity Hospital of Clinics of Itajubá.

Natália Farah Flores¹, Thiago Meloni Stecca¹ Roger William Moraes Mendes²

¹ Acadêmicos do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

² Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá

Contato:

Natália Farah Flores

naty_ff@hotmail.com

Identificação das condições clínicas e laboratoriais de pacientes com pré-eclâmpsia referenciadas à Maternidade do Hospital de Clínicas de Itajubá.

Resumo

Introdução: A pré-eclâmpsia (PE) afeta cerca de 5% das gestantes e representa mais de 20% das causas de morte materna no Brasil. Está relacionada em 18% dos nascimentos pré-termo no Brasil, comparados com 8% em países desenvolvidos, contribuindo para elevar as taxas de cesarianas. **Objetivo:** Comparar o estado clínico e laboratorial com o índice de fullPIERS das gestantes que apresentaram diagnóstico de pré-eclâmpsia de forma a contribuir com o prognóstico da gestação. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo com 48 gestantes atendidas no Hospital de Clínicas de Itajubá, com o diagnóstico de PE, entre janeiro de 2011 a dezembro de 2015. Foram estudadas variáveis maternas sociodemográficas, obstétricas, clínicas e o desfecho da internação. O intuito foi analisar descritivamente através do cálculo das frequências absolutas e relativas às duas classificações da PE, clínica/laboratorial e o índice de fullPIERS. **Resultados:** A idade materna variou entre 13 e 48 anos, sendo que 37,5% estavam entre os extremos de idade, jovens abaixo de 18 anos ou acima de 35 anos. O parto cesariano foi majoritário (97,29%) e, 54,05% nasceram prematuros. A hipertensão arterial crônica foi a comorbidade mais encontrada (39,5%). Através do fullPIERS 10% das pacientes foram classificadas com resultados não tranquilizadores e 90% como tranquilizadores. **Conclusão:** Entre as duas classificações, clínica/laboratorial e fullPIERS, o resultado entre a comparação dos métodos foi marginal. Isto reflete que eles se complementam, por isso é necessário melhorar o atendimento e o diagnóstico, para auxiliar no prognóstico. Medidas com o intuito de auxiliar na promoção da saúde para diminuir o número de internação hospitalar são necessárias.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, Eclâmpsia, Síndrome HELLP, Nascimento Prematuro, Mortalidade Materna

Identification of clinical and laboratory conditions of patients with preeclampsia referenced to Maternity Hospital of Clinics of Itajubá.

Abstract

Introduction: Pre-eclampsia (PE) affects about 5% of pregnant women and represents more than 20% of the causes of maternal death in Brazil. It is related in 18% of preterm births in Brazil, compared to 8% in developed countries, contributing

to raise cesarean rates. **Aims:** To compare the clinical and laboratorial status with the fullPIERS index of the pregnant women who presented a diagnosis of preeclampsia in order to contribute to the prognosis of pregnancy. **Materials and Methods:** Retrospective study with 48 pregnant women attended at the Hospital de Clinicas de Itajubá, with the diagnosis of PE, between January 2011 and December 2015. Sociodemographic, obstetric, clinical variables and the outcome of hospitalization were studied. The aim was to analyze descriptively by calculating the absolute frequencies and relative to the two classifications of PE, clinical / laboratory and the index of fullPIERS. **Results:** The maternal age ranged from 13 to 48 years, with 37.5% being between the extremes of age, young people under 18 or above 35 years. Cesarean delivery was the majority (97.29%) and 54.05% were born premature. Chronic hypertension was the most common comorbidity (39.5%). Through fullPIERS 10% of the patients were classified with non-reassuring results and 90% as reassurance. **Conclusion:** Between the two classifications, clinical / laboratory and fullPIERS, the result between method comparison was marginal. This reflects that they complement each other, so it is necessary to improve care and diagnosis to aid in prognosis. Measures with the purpose of assisting in health promotion to reduce the number of hospitalization are necessary.

keywords (3-6) Preeclampsia, Eclampsia, HELLP Syndrome, Premature Birth, Maternal Mortality

Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) afeta em torno de 5% das gestantes¹⁻² e caracteriza-se principalmente por lesão endotelial e intensa resposta inflamatória sistêmica³⁻⁵. Classicamente seu diagnóstico clínico é realizado a partir da vigésima semana de gestação ou nos primeiros dias após o parto e baseia-se no desenvolvimento de hipertensão arterial (PA \geq 140x90mmHg) associada à proteinúria (\geq 300mg/24h, relação proteína/creatinina urinárias (ambas em mg/dl) \geq 0,3 ou amostra de urina isolada com 30 mg/dL ou pesquisa por fita reagente igual a 1+)⁶.

A PE não possui causa única. Muitas hipóteses são descritas na tentativa de explicar a sua patogênese, sendo que várias causas parecem atuar em sinergismo, envolvendo principalmente características genéticas e resposta imunológica⁷⁻¹¹. Sabe-se, entretanto, que a placenta é peça fundamental para sua ocorrência, não havendo necessidade nem mesmo do desenvolvimento fetal. Tal constatação se deve ao fato de que, casos de mola hidatiforme completa podem se acompanhar de PE em formas graves e de instalação precoce. Ademais, sabe-se que a única “cura” para a PE é a realização do parto, quando a placenta é removida¹².

Quanto ao papel da placenta no desenvolvimento da PE, alterações no seu fluxo sanguíneo e oferta inadequada de oxigênio (O₂) provocam intenso estresse oxidativo, responsável por alterações funcionais que produzem debris, fatores

inflamatórios e anti-angiogênicos. Ao atingirem a circulação materna esses produtos desencadeiam importante lesão endotelial e resposta inflamatória sistêmica¹³⁻¹⁸.

O importante comprometimento endotelial e inflamatório, característico da PE, compromete todos os órgãos. Nos rins é possível encontrar inicialmente a lesão glomerular típica (glomeruloendoteliose), podendo também haver progressão para graus variados de lesão renal¹². Nos pulmões, o comprometimento endotelial e consequente permeabilidade vascular exagerada podem culminar com o edema pulmonar. A lesão endotelial cerebral pode causar edema, culminando com o quadro de convulsões tônico-clônicas, conhecido como eclâmpsia. O comprometimento hepático (elevação das enzimas hepáticas) associado ao consumo de plaquetas (plaquetopenia), e hemólise caracteriza a chamada síndrome HELLP, que está associada à PE grave ou eclâmpsia. Esta síndrome pode provocar edema agudo dos pulmões, insuficiência renal, falência cardíaca, hemorragias e ruptura do fígado e, por isso se associa com taxas elevadas de morbimortalidade tanto materna quanto perinatal¹⁴.

Impacto da Pré-eclâmpsia

O impacto da PE sobre a gestação é visto como uma preocupação mundial, pois a doença representa importante causa de morbimortalidade materna e perinatal¹⁹. Ainda que esses números possam ser subestimados, calcula-se que, anualmente, cerca de 76.000 mortes maternas e 500.000 mortes perinatais sejam relacionadas à PE²⁰. Além disso, o impacto da PE sobre a saúde das crianças a curto e longo prazo não é realmente estimado. Além de ser importante causa de mortalidade perinatal, a PE está relacionada também com nascimento pré-termo e restrição de crescimento fetal (CIUR), que levam a importantes sequelas, como anormalidades no desenvolvimento neurológico e doenças cardiometabólicas no adulto²¹⁻²². Uma vez que a PE representa mais de 20% das causas de morte materna no Brasil, o filho de uma paciente com PE corre grande risco de ficar órfão de mãe, aumentando seu sofrimento²³. Além desses aspectos, o parto pré-termo decorrente da PE muitas vezes é “iatrogênico”. Em todo o mundo, uma porcentagem considerável das pacientes com PE é submetida à antecipação do parto desnecessariamente, com o intuito de cura da doença. Esse problema parece ser maior no Brasil, pois se estima que 18% dos casos de prematuridade são relacionados à PE, comparados com 8% em países desenvolvidos²⁴. Além disso, a antecipação do parto contribui sobremaneira para elevar as taxas de cesarianas²⁵⁻²⁶.

O atual estudo tem como objetivo a comparação do estado clínico e laboratorial juntamente com o índice de fullPIERS das gestantes com PE. Com o intuito de comparar a clínica apresentada pela paciente, entre PE leve, moderada ou grave, e sua correspondência com este índice. Para aprimorar o atendimento da gestante com risco de PE e de possibilitar o diagnóstico de forma precoce, para evitar as complicações que aumentam o risco de morbimortalidade materna e fetal, contribuindo para diminuição do custo à saúde.

Materiais e métodos

Estudo de prevalência transversal, descritivo e retrospectivo realizado através da análise de prontuários de pacientes gestantes atendidas na maternidade do

Hospital de Clínicas de Itajubá (HCI), selecionadas de acordo com o levantamento de dados no sistema de prontuários eletrônicos deste hospital, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015. A partir do número total de atendimentos, foram selecionados 57 prontuários de pacientes que se enquadraram no perfil da pesquisa (pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg e proteinúria ≥ 300 mg/24h, relação proteína/creatinina urinárias (ambas em mg/dl) $\geq 0,3$ ou amostra de urina isolada com 30 mg/dL)⁶.

Os critérios de inclusão neste estudo foram gestantes que tiveram diagnóstico de PE e a resolução da gestação na maternidade do HCI. Já os de exclusão são os prontuários que estiveram incompletos ou que informações foram perdidas, além de ausência do diagnóstico de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). Para a avaliação de risco, através do fullPIERS, foram selecionados apenas prontuários que apresentavam todos os dados necessários para o cálculo.

O intuito foi realizar duas classificações da PE, uma clínica/laboratorial, que divide as pacientes em PE leve ou grave, e outra de acordo com o índice de fullPIERS. Para o cálculo deste índice é necessário colocar dados da idade gestacional, presença ou não de dispneia ou dor torácica, saturação de O₂, dosagem de creatinina, plaquetas, TGO ou TGP e obter o percentual de ocorrência de complicações graves²⁷. Para a primeira classificação utiliza-se a condição clínica da paciente, sendo assim, a pré-eclâmpsia grave (PEG) é definida como a PE associada a complicações materno-fetais, ou seja, disfunção orgânica, que são graves o suficiente para que haja risco iminente de comprometimento materno-fetal.

Inicialmente as duas classificações, clínico/laboratorial e o fullPIERS, foram analisadas descritivamente através do cálculo das frequências absolutas e relativas. Para o estudo da concordância foi utilizado o índice de concordância Kappa²⁸.

Interpretação do índice kappa (κ).

- $\kappa > 0,75$ Reprodutibilidade excelente
- $0,4 \leq \kappa \leq 0,75$ Reprodutibilidade boa
- $0 \leq \kappa \leq 0,4$ Reprodutibilidade marginal

O software utilizado para os cálculos foi o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17.0 for Windows, um estatístico que permite a utilização de dados em diversos formatos para gerar relatórios, calcular estatísticas descritivas, conduzir análises estatísticas complexas e elaborar gráficos. É um software estatístico de fácil manuseio internacionalmente utilizado há muitas décadas, com intuito de auxiliar nas técnicas estatísticas básicas a avançadas. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Itajubá e pela Plataforma Brasil e registro com o número 1.719.406. O acesso para a análise de prontuários foi autorizado pela diretoria da Faculdade de Medicina de Itajubá e pelo setor responsável pelos prontuários do HCI através de um termo assinado pelos pesquisadores.

Resultados

Foram analisados 57 prontuários de gestantes que tiveram o diagnóstico de PE. Dentre esses, três prontuários estavam repetidos, totalizando ao total de 54 pacientes. Contudo, dentre as 54 pacientes, 48 tiveram o diagnóstico de DHEG, cinco pacientes não preencheram critérios da doença, podendo corresponder ao erro de digitação do CID na internação, e uma paciente foi a óbito e o prontuário não foi encontrado. Os CIDs utilizados na busca dos prontuários foram CID 10: Grupo entre O10 e O16. Além do mais, não foi possível realizar a avaliação de risco de oito pacientes (16,6%), devido a falta de dados de exames laboratoriais necessários para o cálculo do fullPIERS. Sendo assim, apenas 40 pacientes entraram para a comparação entre os métodos avaliados.

Dentre as 48 pacientes, a idade materna variou entre 13 a 48 anos, sendo a idade média de 29,71 anos com desvio-padrão de 8,93 anos e mediana de 30 anos. Evidenciando que 18 pacientes, ou seja, 37,5% estão entre os extremos de idade, jovens entre 13 e 17 anos e as acima de 35 anos, e 30 pacientes (62,5%) estão entre 18 a 34 anos.

Com relação a conduta, 37 (77,08%) pacientes evoluíram para o parto, sendo que 36 (97,29%) pacientes evoluíram para parto cesariano e uma (2,7%) para parto normal. Do total de partos, 20 (54,05%) recém-nascidos eram prematuros.

O número de partos do HCI no período de 2011 a 2015, ilustrado na **Tabela 1**, foi 9.000, dentre esses 5087 (56,5%) foram cesarianas. Em relação com o total de partos 0,41% do total de partos foram de mães que apresentavam diagnóstico de hipertensão.

Tabela 1. Total de partos ocorridos pelo SUS no período de 2011 a 2015 no Hospital de Clínicas de Itajubá.

Ano	Parto Normal	Parto Cesariana	Total
2011	931	992	
2012	868	1133	
2013	844	1117	
2014	653	861	
2015	617	984	
Total	3913	5087	9000

A hipertensão arterial crônica (HAC) foi a comorbidade mais prevalente, sendo que 19 pacientes (39,5%) apresentavam história de HAC. Vale ressaltar que 19 pacientes não tinham registro de comorbidades, mas estavam em uso de medicação (aldomet/ hidralazina/ adalat), tornando difícil a diferenciação entre um quadro hipertensivo que se iniciou na gestação ou se era hipertensa previamente. O antecedente pessoal de DHEG prévia ocorreu em 14,5% das pacientes. Outras comorbidades também estavam presentes, como diabetes mellitus (DM) 4,16%, hipotireoidismo 4,16%, obesidade 4,16%, e 6,25% não possuíam comorbidades. Também foi encontrado, porém em menor número, asma, epilepsia, tabagismo, cardiopatia e síndrome dos ovários policísticos (SOP).

A respeito da comparação entre as duas classificações, clínica/laboratorial e fullPIERS, apenas 40 pacientes foram avaliadas. A exclusão de oito pacientes ocorreu devido a ausência de dados laboratoriais no prontuário, impossibilitando o cálculo do índice de fullPIERS. Através destes testes, quatro (10%) pacientes foram classificadas com resultados não tranquilizadores, 36 (90%) testes resultaram como tranquilizadores (**Tabela 2**), e o cruzamento das duas classificações estudadas (**Tabela 3**).

Tabela 2. Frequências absolutas e relativas da classificação dos exames segundo fullPIERS e os critérios clínicos/laboratoriais.

Classificação	fullPIERS		Clínica/laboratorial	
	N	%	N	%
Pré-eclâmpsia leve	36	90,0	19	47,5
Pré-eclâmpsia grave	4	10,0	21	52,5
Total	40		40	

Tabela 3. Frequências absolutas das classificações dos exames fullPIERS e os critérios clínicos/laboratórios.

FullPIERS	Classificação clínica/laboratorial		
	Leve	Grave	Total
Leve	19	17	36
Grave	0	4	4
Total	19	21	40

Kappa = 0,183 (IC a 95%: 0,013; 0,352).

Para analisar a existência de uma possível concordância entre a análise clínica da paciente e o teste de fullPIERS foi utilizado o índice de concordância Kappa resultando em Kappa = 0,183 (IC a 95%: 0,013; 0,352).

Discussão

Existem estimativas regionais que acreditam que a incidência de PE corresponde a 1,5% de todas as gestações no Brasil²⁹. Sendo assim, o número encontrado neste estudo (0,45%) se enquadra abaixo do estimado nacional.

O presente estudo mostra uma correlação entre as classificações clínica/laboratorial e o fullPIERS. Através do índice de concordância de Kappa, podemos observar que obteve reprodutibilidade marginal, embora significativo. Sendo assim, não é possível classificar de forma razoável as pacientes, porque as duas classificações não têm resultado concordante na maioria dos exames. Entretanto, a ausência de informações necessárias para o cálculo deste teste, devido ao preenchimento incompleto dos prontuários, pode ter influenciado negativamente no estudo.

Por isso, para melhor compreensão dos resultados deste estudo, é necessário considerar as limitações da pesquisa, já que muitos dados dos prontuários não foram encontrados. Além disso, pode ter havido erro na descrição do CID, que é utilizado como hipótese diagnóstica na internação, e foi o principal meio de seleção das pacientes.

O fullPIERS é atualmente usado por diversos países para correlacionar a clínica da paciente com os exames laboratoriais tendo como objetivo calcular a probabilidade (%) de desfechos maternos graves nos próximos sete dias. Foi desenvolvido por Von Dadelszen et al.³⁰ em quatro países (Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Reino Unido)³¹. Embora no Brasil não tenha as condições ideais para a prevenção de pré-eclâmpsia, o modelo fullPIERS, sob validação externa, oferece condições que auxiliam o obstetra na sua conduta, reduzindo assim, a morbimortalidade materna e fetal.

Ao observar a porcentagem de partos cesarianos (97,29%), nota-se que está muito elevada em comparação a números mundiais. No entanto, concorda com o número nacional, pois, segundo a OMS, o Brasil detém a segunda maior taxa de cesáreas do planeta com cerca de 55%³². Além disso, a taxa de cesárea foi maior em relação ao parto normal. Concordando com o encontrado na literatura, que demonstra esta prevalência em pacientes com pré-eclâmpsia.³³

A idade materna maior ou igual a 35 anos e a primiparidade se associam ao aumento do risco da gestante ser submetida à cesárea²⁸. Além disso, as gestações pré-termos apresentam maior chance de evoluir para esta via de parto, pois, neste caso, a cesariana poderia ser considerada fator de proteção para o RN. No presente estudo, os dados demonstraram que tanto as primíparas quanto as múltíparas, independentemente da idade materna e gestacional, evoluíram, quase em unanimidade, para parto cesáreo.

A comorbidade mais prevalente neste estudo foi a HAC prévia com total de 19 (35,9%) pacientes, seguido em menor número a DM, hipotireoidismo e obesidade. A hipertensão arterial é a complicação gestacional mais prevalente em gestantes com idade materna avançada (maior que 35 anos), devido ao aumento do comprometimento vascular com o passar da idade. Além do mais, os extremos de idade reprodutiva, obesidade e a DM são fatores de risco para DHEG²⁹.

Conclusão

O teste fullPIERS é uma medida fidedigna, consolidada para calcular a probabilidade de eventos maternos adversos. O uso deste teste permite que medidas preventivas possam ser realizadas a fim de diminuir o sofrimento e as complicações do binômio mãe e feto.

Além disso, no atendimento à gestante, a análise clínica/laboratorial também tem extrema importância para avaliação da paciente, sendo assim, através do resultado marginal entre a comparação dos métodos de classificação, clínico/laboratorial e fullPIERS, pode-se concluir que estas duas maneiras avaliativas se complementam na estratificação de risco da gestante. Por isso é necessário melhorar o atendimento e o diagnóstico da paciente, para auxiliar no prognóstico, e

consequentemente diminuindo as complicações, o que gera menor necessidade de internações.

Atualmente, em âmbito nacional, pensando em gestão de saúde, deve-se cada vez mais criar medidas para diminuir os gastos com internações. Agir a fim de detectar precocemente a pré-eclampsia impactará significativamente, pois com o desenvolvimento do país espera-se que aumente o risco de DHEG devido ao aumento da idade materna, nulíparas e miscigenação. Nesse sentido e, tradicionalmente, a predição da pré-eclâmpsia tem sido baseada na detecção de fatores de risco da gestante, bem como a avaliação da pressão arterial, proteinúria e edema. Dessa forma, a detecção precoce dos fatores de risco direcionará cuidados médicos especiais e medidas preventivas.

Diante do exposto, o acolhimento da gestante na estratégia saúde da família por meio de uma escuta qualificada e de um exame clínico cuidadoso do médico, para que os fatores de riscos possam ser identificados e trabalhados durante o pré-natal são fundamentais. Por outro lado, há necessidade de elaborar medidas de prevenção desta doença e suas complicações, por meio de ações planejadas pela equipe de saúde, principalmente na atenção básica.

Medidas tais como, realizar ações educativas com a população e mostrar a importância do conhecimento dos riscos de doenças crônicas nas grávidas e, como evitar complicações. Capacitar os profissionais da equipe a fim de identificar comorbidades e propor um protocolo para atendimento da gestante hipertensa integrando o acompanhamento do serviço de pré-natal de alto risco, da atenção pré-natal e do atendimento terciário no momento do parto.

Este protocolo pode ser implementado na maternidade do HCI na admissão de pacientes com suspeita ou confirmação diagnóstica de PE. A fim de examinar a paciente como um todo e ter todos os parâmetros necessários para o cálculo do fullPIERS, pois evidenciou ausência de importantes informações nos prontuários dessas pacientes, como por exemplo, dor torácica ou dispneia e a saturação de oxigênio.

Desta forma espera-se diminuir as complicações em gestantes com PE, internações, morbimortalidade materna e fetal, e consequentemente os gastos da saúde pública.

Referências

1. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. Current opinion in nephrology and hypertension. 2015.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005;365(9461):785-99.

3. Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;100(3):252-6.
4. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *American journal of hypertension*. 2008;21(5):521-6.
5. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006;11(5):309-16.
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(1):S1-S22.
7. Luque A, Farwati A, Crovetto F, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, et al. Usefulness of circulating microRNAs for the prediction of early preeclampsia at first-trimester of pregnancy. *Scientific reports*. 2014;4:4882.
8. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357(9249):53-6.
9. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-4.
10. Korkeas HA, Sass N, Moron AF, Camara NO, Bonetti T, Cerdeira AS, et al. Lipidomic assessment of plasma and placenta of women with early-onset preeclampsia. *PloS one*. 2014;9(10):e110747.
11. Kopcow HD, Karumanchi SA. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2007;76(1-2):23-9.
12. de Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. [Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2010;32(12):609-16.
13. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta*. 2007;28 Suppl A:S51-6.

14. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009;24:147-58.
15. Lash GE, Otun HA, Innes BA, Kirkley M, De Oliveira L, Searle RF, et al. Interferongamma inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2006;20(14):2512-8.
16. De Oliveira LG, Lash GE, Murray-Dunning C, Bulmer JN, Innes BA, Searle RF, et al. Role of interleukin 8 in uterine natural killer cell regulation of extravillous trophoblast cell invasion. *Placenta*. 2010;31(7):595-601.
17. Burton GJ, Charnock-Jones DS, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138(6):895-902.
18. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S55-65.
19. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
20. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*. 2009;33(3):130-7.
21. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
22. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJP. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009;40:1176-80.
23. Sass N, Silveira MR, Oliveira LG, et al. Maternal mortality in Brazil and proportion to hypertensive disorders: A trend of stagnation. *Pregnancy hypertension* 2015;5:78.
24. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. *Clinics in Perinatology* 2008;35:53-67.

25. Passini R, Jr., Tedesco RP, Marba ST, et al. Brazilian multicenter study on prevalence of preterm birth and associated factors. *BMC pregnancy and childbirth* 2010;10:22.
26. (WHO) WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011 ed. Geneva 27, Switzerland: World Health Organization; 2011.
27. Pre-eclampsia and eclampsia monitoring, prevention and treatment – fullPIERS Calculator in Three Languages [homepage na internet]. Disponível em: <https://pre-empt.bcchr.ca/fullpiers-calculator-three-languages>
28. Rosner BA. *Fundamentals of biostatistics*. 4th ed. Belmont, CA: Duxbury Press, 1995:426.
29. FEBRASGO. Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n. 8, 2017, p.12.
30. Von Dadelszen, P., Payne, B., Li, J., Ansermino, J. M., Pipkin, F. B., Côté, A.-M., ...Magee, L. A. (2011). Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *The Lancet*, 377(9761),219–227.doi:10.1016/s0140-6736(10)61351-7
31. Akkermans, J., Payne, B., Dadelszen, P. von, Groen, H., Vries, J. de, Magee, L. A., ...Ganzevoort, W. (2014). Predicting complications in pre-eclampsia: external validation of the fullPIERS model using the PETRA trial dataset. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 179, 58–62. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.05.021
32. FEBRASGO. OMS lança 56 recomendações para tentar diminuir as cesáreas. [homepage na internet]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/402-organizacao-mundial-da-saude-oms-lanca-56-recomendacoes-para-tentar-diminuir-as-cesareas>
33. Linhares JJ, Macêdo NMQ, de Arruda GM, Vasconcelos JLM, de Vasconcelos Saraiva T, Ribeiro AF. Factors associated with mode of delivery in women with pre-eclampsia. 2014.