

ZILMA SILVEIRA NOGUEIRA REIS¹
EURA MARTINS LAGE¹
PATRÍCIA GONÇALVES TEIXEIRA²
LUDMILA BARCELOS PORTO³
LUDMILA RESENDE GUEDES³
ÉRICA CARLA LAGE DE OLIVEIRA³
ANTÔNIO CARLOS VIEIRA CABRAL⁴

Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal?

Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?

Artigo original

Palavras-chave

Pré-eclâmpsia
Fluxometria por laser-doppler
Gravidez de alto risco
Retardo do crescimento fetal/fisiopatologia

Keywords

Preeclampsia
Laser-doppler flowmetry
Pregnancy, high risk
Fetal growth retardation/physiopathology

Resumo

OBJETIVO: avaliar as diferenças entre o resultado materno e perinatal de gestações complicadas pela pré-eclâmpsia, segundo classificação em sua forma grave/leve e de início precoce/tardio. **MÉTODOS:** estudo retrospectivo envolvendo 211 gestações complicadas pela pré-eclâmpsia, avaliadas em centro universitário de referência, no período de 2000 a 2010. O diagnóstico e a gravidade da doença foram baseados nos valores da pressão arterial, proteinúria e nos achados clínicos e laboratoriais. A idade da gestante, cor da pele, paridade, pressão arterial, valores de proteinúria semiquantitativa, presença de incisura bilateral em artérias uterinas à dopplervelocimetria e as condições de nascimento foram comparados entre os casos de forma leve/grave, assim como entre aqueles de surgimento precoce/tardio. A doença foi considerada precoce quando diagnosticada antes da 34ª semana. **RESULTADOS:** a maioria das gestantes apresentava a forma grave da pré-eclâmpsia (82,8%) e 50,7%, de início precoce. Os valores da pressão arterial ($133,6 \pm 14,8$ versus $115,4$ mmHg, $p=0,0004$, e $132,2 \pm 16,5$ versus $125,7$ mmHg, $p=0,0004$) e proteinúria semiquantitativa ($p=0,0003$ e $p=0,0005$) foram mais elevados nas formas grave e precoce em relação às formas leve e tardia. O peso ao nascimento ($1.435,4 \pm 521,6$ versus $2.710 \pm 605,0$ g, $1.923,7 \pm 807,9$ versus $2.415,0 \pm 925,0$ g, $p<0,0001$ para ambos) e o índice de Apgar ($p=0,01$ para ambos) foram menores nas formas grave e precoce da pré-eclâmpsia, em relação às formas leve e tardia. Por outro lado, a presença de incisura bilateral em artérias uterinas se associou às formas de início precoce ($69,2$ versus $47,9\%$, $p=0,02$), enquanto a restrição de crescimento fetal foi mais frequente nas formas graves da pré-eclâmpsia (30 versus $4,4\%$, $p=0,008$). **CONCLUSÃO:** a classificação da pré-eclâmpsia baseada em parâmetros clínicos maternos refletiu melhor as condições de nutrição fetal, enquanto o seu surgimento precoce se associou melhor à vasculopatia placentária detectada à dopplervelocimetria.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the differences between the maternal and perinatal outcomes of pregnancies complicated by preeclampsia, according to the classification as the severe/mild form, and the early/late onset form. **METHODS:** a retrospective study with 211 pregnancies complicated by preeclampsia, assessed at a university reference center from 2000 to 2010. The diagnosis and disease severity were based on the values of blood pressure, proteinuria, and clinical and laboratory findings. The pregnant's age, skin color, parity, blood pressure, urine protein semiquantitative values, presence of bilateral notch in the uterine artery dopplervelocimetry and birth conditions were compared between patients with mild and severe disease, as well as between those of early/late onset. The disease was considered to be of early onset when diagnosed at less than 34 weeks of gestational age. **RESULTS:** most patients had the severe form of preeclampsia (82.8%), and the onset of the condition was early in 50.7%. Blood pressure values (133.6 ± 14.8 versus 115.4 mmHg, $p=0.0004$ and 132.2 ± 16.5 versus 125.7 mmHg, $p=0.0004$) and semiquantitative proteinuria ($p=0.0003$ and $p=0.0005$) were higher in the early and severe forms compared to mild and late forms. Infant birth weight ($1,435.4 \pm 521.6$ versus $2,710 \pm 605.0$ g, $1,923.7 \pm 807.9$ versus $2,415.0 \pm 925.0$ g, $p<0.0001$ for both) and Apgar score ($p=0.01$ for both) were smaller for severe and early preeclampsia compared to mild and late preeclampsia. On the other hand, the presence of a bilateral notch in the uterine arteries was linked to the forms of early

Correspondência:

Zilma Silveira Nogueira Reis
Faculdade de Medicina do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Professor Alfredo Balena, 190 – sala 4.016
CEP 30310-100 – Belo Horizonte/MG
Fone: (31) 3409-9763
E-mail: zilma.medicina@gmail.com

Recebido

8/11/10

Aceito com modificações

6/12/10

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹ Professoras Adjuntas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Pós-graduanda (Doutorado) em Saúde da Mulher pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Alunos de graduação e bolsistas de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesses: não há

onset (69.2 versus 47.9%, $p=0.02$), whereas fetal growth restriction was more frequent in the severe forms of preeclampsia (30 versus 4.4%, $p=0.008$).

CONCLUSION: the preeclampsia classification based on maternal clinical parameters better reflected the conditions of fetal nutrition, while the early onset of the condition was associated with placental vasculopathy detected by dopplervelocimetry.

Introdução

A pré-eclâmpsia é uma síndrome multifatorial complexa e de etiologia ainda não estabelecida, cuja incidência encontra-se entre 5 a 7% das gestações em todo o mundo¹. Suas formas clínicas, o início do aparecimento de sintomas ao longo da gestação e a gravidade materno-fetal são variáveis. Consequentemente, acredita-se que se trata de um distúrbio de natureza multifatorial que apresenta em comum o surgimento ou agravamento da hipertensão arterial e excreção urinária de proteínas, após a 20ª semana gestacional²⁻⁵. Segundo os critérios estabelecidos pelo National Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEPWG), a pré-eclâmpsia pode ser clinicamente caracterizada nas formas leve e grave⁶. Esta classificação tem sido amplamente utilizada por basear-se em critérios clínicos objetivos, refletindo seu prognóstico e orientando a condução da gestação que se acompanha desta importante causa de morbidade e mortalidade obstétrica. Isoladamente, nem a pressão arterial ou a proteinúria são bons preditores do resultado materno ou fetal adverso em gestações complicadas pela hipertensão². Desta forma, a predição do resultado gestacional, nestes casos, carece de marcadores adicionais.

O entendimento da pré-eclâmpsia como síndrome e sua diversidade de repercussões na gestante e conceito vêm sendo investigados à luz de outra classificação, baseada no momento do surgimento de suas manifestações. Agrupada arbitrariamente em pré-eclâmpsia de início precoce e tardio⁷, este parece ser um referencial clínico que caracterizara entidades distintas, refletindo mecanismos etiopatogênicos que se iniciam em momentos diferentes da gestação⁸. A pré-eclâmpsia tardia, com início a partir da 34ª semana gestacional, é a mais frequente e geralmente é associada a uma placentação adequada ou levemente comprometida⁷. Caracteriza-se por ausência ou leve resistência ao fluxo nas artérias uterinas, menor comprometimento do crescimento fetal e resultados perinatais mais favoráveis⁹. Por outro lado, a pré-eclâmpsia de início precoce, que ocorre antes da 34ª semana de gestação, é menos frequente, mas associa-se à forma clinicamente mais grave, refletindo lesões isquêmicas placentárias. Seu componente genético é mais acentuado⁷, há maior taxa de recorrência e seu prognóstico é mais sombrio para a gestante e seu conceito^{8,10}. Nestes casos, a restrição do crescimento intrauterino é mais frequente, assim como anormalidades ao estudo de dopplervelocimetria das artérias uterinas¹¹.

Marcadores fisiopatológicos são também distintos: fatores antiangiogênicos são melhores preditores das formas de surgimento precoce da doença^{12,13}.

Não há ainda um consenso sobre a classificação da pré-eclâmpsia quanto ao momento de seu surgimento na gestação. O critério mais frequentemente usado para a diferenciação em precoce/tardia tem sido o corte em 34 semanas gestacionais^{8,9,12,13}. No entanto, o surgimento antes da 24ª semana está associado à alta morbidade materna e perinatal e a uma chance de 50% de recorrência em gestações subsequentes. Nesses casos, também está aumentada a incidência de hipertensão crônica no futuro, assim como dos níveis de microalbuminúria, o qual é um importante preditor de cardiopatia isquêmica¹⁴. O surgimento em idade gestacional inferior a 32 semanas é associado à mortalidade materna 20 vezes maior, em relação à pré-eclâmpsia que ocorre nas gestações a termo¹⁵.

O presente artigo se propõe a reavaliar os casos de pré-eclâmpsia, à luz da classificação tradicionalmente usada nas formas leve/grave e em pré-eclâmpsia de início precoce e tardio, no corte de 34 semanas.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo envolvendo gestações complicadas pela pré-eclâmpsia, avaliadas em pesquisas do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher (PPGSM) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de 2000 a 2010. As gestantes foram acompanhadas no ambulatório e/ou na maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, que são centros públicos universitários de referência para gravidez de alto risco e complicações gestacionais. Este estudo foi devidamente registrado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Informações epidemiológicas relativas à gestante como idade, raça, paridade, histórico de hipertensão prévia, pré-eclâmpsia prévia, assim como a dopplervelocimetria das artérias uterinas, parâmetros indicadores de gravidade materna e resultado gestacional foram considerados na análise. O diagnóstico e a gravidade da doença se basearam nos valores da pressão arterial, proteinúria, achados clínicos e laboratoriais, que foram definidos a partir dos critérios de diagnóstico e classificação da pré-eclâmpsia, pospostos pelo NHBPEPWG, em 2000⁶. O exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas foi realizado em 113 gestantes, no momento do diagnóstico da pré-eclâmpsia. Para fins de padronização, o resultado foi considerado como alterado

quando detectada a persistência de incisura protodiastólica, bilateralmente. Em todos os casos, considerou-se apenas a proteinúria semiquantitativa, avaliada no momento da internação, empregando-se fita graduada de + (uma cruz) a 4+ (quatro cruzes). O diagnóstico de restrição do crescimento intrauterino foi realizado a partir do peso de nascimento e idade gestacional calculada pela data de última menstruação confiável e/ou exame de ultrassom realizado na primeira metade da gestação. Empregou-se o percentil 10 da curva proposta por Battaglia e Lubchenco¹⁶ como limite inferior da normalidade do peso.

Além da classificação clássica em pré-eclâmpsia grave/leve, proposta pelo NHBPWG, em 2000⁶, foi feito um novo agrupamento dos casos, de acordo com o momento gestacional da ocorrência do diagnóstico. Considerou-se a pré-eclâmpsia de surgimento precoce quando os sinais e sintomas característicos foram evidenciados em idade gestacional anterior à 34ª semana e tardia, a partir da 34ª semana^{9,10,12,13}.

Os dados foram analisados em termos de frequência, média e desvio padrão ou ainda mediana e valores máximos e mínimos, conforme a característica da variável. Para a comparação das informações sobre a gestação e dos resultados materno e perinatal entre grupos de pré-eclâmpsia grave/leve e precoce/tardia, a análise estatística utilizada foi o teste *t* de médias para comparação das variáveis de distribuição paramétrica, teste de Mann-Whitney para as não-paramétricas e teste do tipo χ^2 ou teste exato de Fisher. Para os testes de hipóteses, o nível de significância $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises foram realizadas empregando-se o programa estatístico Minitab, versão 14.13 (Minitab, State College, PA, USA).

Resultados

Durante o período de 2000 a 2010, 211 gestações com diagnóstico de pré-eclâmpsia foram selecionadas. A maioria apresentava a forma grave da doença, (82,8%), conforme pode ser observado na Tabela 1. A maior parte das gestantes tinha cor de pele não-branca e quase a metade era primigesta. A ocorrência das complicações maternas graves como eclâmpsia, síndrome de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (HELLP), óbito materno e perinatal foi apresentada na Tabela 2, assim como o resultado neonatal imediato. Observa-se que a frequência de fetos classificados como portadores de restrição de crescimento intrauterino foi de 23,1%, entre os 147 casos com peso de nascimento registrado.

Metade dos casos (50,7%) apresentou quadro de pré-eclâmpsia de início precoce. A presença de incisura bilateral em artérias uterinas, no momento do diagnóstico, associou-se ao quadro de início precoce ($p=0,02$) (Tabela 3). Neste grupo, o valor médio da pressão arterial média materna foi mais elevado em relação ao grupo com quadro de pré-eclâmpsia tardia ($p=0,004$), assim como a excreção urinária de proteínas ($p=0,0005$). Não foram significativas as diferenças encontradas entre a idade materna, cor da pele, primiparidade, histórico de pré-eclâmpsia prévia e hipertensão arterial crônica entre os grupos.

A forma grave da pré-eclâmpsia se associou a menor idade gestacional quando do diagnóstico ($p < 0,0001$), pressão arterial média mais elevada ($p=0,004$), proteinúria semiquantitativa com valores superiores ($p=0,0003$) em relação aos casos classificados como forma leve. A presença de incisura bilateral em artéria uterinas não se associou à classificação grave/leve ($p=0,6$), mas o peso ao nascimento

Tabela 1 - Caracterização das gestações complicadas pela pré-eclâmpsia

Característica	n	N	%	Média ± DP	Mediana	Mínimo-máximo
Idade da gestante (anos)	209	211	...	27,1 ± 6,6	28	13-43
Paridade	193	211	2	1-11
Primigesta	93	193	48,1
Cor não-branca	104	145	71,7
HAC prévia	49	169	28,9
PE prévia	20	173	11,5
Doppler: incisura bilateral	68	113	60,2
IG do diagnóstico (semanas)	211	211	...	34,2 ± 3,9	34	22-41
PAS (mmHg)	211	211	...	167,3 ± 21,6
PAD (mmHg)	211	211	...	109,9 ± 14,6
PAM (mmHg)	211	211	...	129,0 ± 15,6
Proteinúria de fita (+ a 4+)	172	211	2	1-4
PE grave	169	192	82,8

n: número de casos com a característica avaliada; N: número de casos que contêm informação sobre a característica avaliada; DP: desvio padrão; HAC: hipertensão arterial crônica; PE: pré-eclâmpsia; IG: idade gestacional; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

Tabela 2 - Resultados perinatais das gestações complicadas pela pré-eclâmpsia

Característica	n	N	%	Média±DP	Mediana	Mínimo-máximo
Eclâmpsia	7	128	5,5
Síndrome HELLP	8	187	5,8
UTI materna	2	102	2,0
Óbito materno	1	102	0,9
CIUR	34	147	23,2
Proteinúria de fita (+ a 4+)	172	211	2	1-4
Apgar 5º minuto	145	211	9	7-10
Peso ao nascimento (gramas)	147	211	...	2077,3±852,3	2115,0	510,0-4250,0
Apgar 5º minuto	145	211	9	0-10

n: número de casos com a característica avaliada; N: número de casos que contêm informação sobre a característica avaliada; DP: desvio padrão; HELLP: hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia; UTI: unidade de terapia intensiva; CIUR: crescimento intrauterino restrito.

Tabela 3 - Características das gestações segundo a classificação da pré-eclâmpsia em suas formas precoce/tardia

Características	N	PE precoce n=107	%	PE tardia n=104	%	Valor p
Primigesta	193	42	42,9	51	53,7	0,1***
Cor não-branca	145	46	64,8	25	35,2	0,07***
HAC prévia	169	21	25,0	63	75,0	0,3***
Pré-eclâmpsia prévia	173	11	13,3	9	10,0	0,5***
Doplervelocimetria incisura bilateral	113	45	69,2	23	47,9	0,02***
CIUR	147	20	27,4	14	18,9	0,2***
Proteinúria de fita (+ a 4+) ^a	172	3 + (1-4)	...	2 + (1-4)	...	0,0005**
Apgar 5º minuto ^a	145	9 (0-10)	...	9 (7-10)	...	0,04**
IG ao diagnóstico (semanas)	211	31,1±0,6	...	37,5±1,7	...	<0,0001**
Idade da gestante (anos)	209	27,7±6,0	...	26,8±7,0	...	0,3*
PAM (mmHg)	211	132,2±16,5	...	125,7±13,9	...	0,004**
Peso ao nascimento (g)	147	1435,4±521,6	...	2710,0±605,0	...	<0,0001**

n: número de casos com a característica avaliada; N: número de casos que contêm informação sobre a característica avaliada; CIUR: crescimento intrauterino restrito; IG: idade gestacional; HAC: hipertensão arterial crônica; PAM: pressão arterial média; *teste t de médias; **teste U de Mann-Whitney; ***teste do χ^2 ; ****teste exato de Fisher; ^amediana.

Tabela 4 - Características das gestações segundo a classificação da pré-eclâmpsia em suas formas leve/grave

Características	N	PE grave n=159	%	PE leve n=33	%	Valor p
Primigesta	193	75	49,7	14	43,8	0,5***
Cor não-branca	145	75	71,4	19	86,4	0,1***
Pré-eclâmpsia prévia	169	40	25,0	3	11,5	0,06****
PE prévia	173	14	30,1	1	10,03,3	0,3***
Doplervelocimetria incisura bilateral	113	58	51,1	10	55,5	0,66**
CIUR	147	33	30,0	1	4,4	0,008****
Proteinúria de fita (+ a 4+) ^a	172	2 + (1-4)	...	2 + (1-4)	...	0,0003**
Apgar 5º minuto ^a	145	9 (0-10)	...	9 (0-10)	...	0,04**
IG ao diagnóstico (semanas)	211	33,8±3,8	...	35,0±4,2	...	<0,0001**
Idade da gestante (anos)	209	27,3±6,7	...	27,8±6,5	...	0,7*
PAM (mmHg)	211	133,6±14,8	...	115,4±9,1	...	0,004**
Peso ao nascimento (g)	147	1923,7±807,9	...	2415,0±925,0	...	<0,0001**

n: número de casos com a característica avaliada; N: número de casos que contêm informação sobre a característica avaliada; CIUR: crescimento intrauterino restrito; IG: idade gestacional; HAC: hipertensão arterial crônica; PAM: pressão arterial média; *teste t de médias; **teste U de Mann-Whitney; *** teste do χ^2 ; ****teste exato de Fisher; ^amediana.

($p < 0,0001$) e o índice de Apgar foram menores ($p = 0,04$). O diagnóstico de crescimento intrauterino restrito (CIUR) ao nascimento foi mais frequente ($p = 0,008$) no grupo de gestações complicadas com a forma grave da síndrome (Tabela 4).

Discussão

A pré-eclâmpsia permanece como uma síndrome cercada de incertezas em relação à sua etiopatogenia. O avanço no conhecimento de seus mecanismos fisiopatológicos tem permitido uma revisão de sua classificação baseada não apenas em achados clínicos, mas que seja capaz de refletir a complexidade de seu mecanismo patogênico.

O primeiro estudo, no qual os achados clínicos e laboratoriais da pré-eclâmpsia foram associados à idade gestacional de diagnóstico, anterior e posterior a 34ª semana gestacional, foi publicado em 1995 por Dekker et al.⁷. Esse estudo descreveu a ocorrência de trombose vascular em gestantes com pré-eclâmpsia de surgimento precoce, associadas a distúrbios de coagulação e estado de hipercoagulabilidade. Além de propor de forma pioneira a utilização do termo *early-onset* para pré-eclâmpsia diagnosticada antes de 34 semanas, os autores sugerem uma abordagem e aconselhamento para este grupo específico, em função de um prognóstico mais reservado. No entanto, foram von Dadelszen, Magee e Roberts⁸, em 2003, que publicaram um importante alerta para a utilidade desta dicotomização no entendimento da complexa etiopatogenia da pré-eclâmpsia.

A proposta para revisão de gestações complicadas pela pré-eclâmpsia acompanhadas no serviço universitário de referência surgiu desta nova perspectiva de se compreender e rediscutir tais mecanismos fisiopatológicos, distintos em função do momento de surgimento das manifestações clínicas da síndrome. No entanto, a elevada prevalência de formas graves (82,8%) observada nesta série é justificada pelas características dos estudos realizados na maternidade-escola e o referenciamento das gestações, que privilegiaram o acompanhamento de casos mais graves. Trata-se, portanto, de uma amostra que não reflete a real ocorrência de casos graves de pré-eclâmpsia na população geral de gestantes, ou mesmo das formas de apresentação clínica da doença. De fato, uma análise retrospectiva de um grupo seletivo de casos, no qual predominam as formas graves, deve ser considerada com cautela. Entretanto, traz a vantagem da uniformidade e do rigor na utilização dos critérios diagnósticos da pré-eclâmpsia, uma vez que os casos foram acompanhados em estudos científicos realizados em um centro universitário de pesquisa e assistência. À luz destas considerações, observa-se que o perfil dos casos estudados não necessariamente refletiu as diferenças esperadas entre grupos

de pré-eclâmpsia precoce e tardia, no que diz respeito à primiparidade, histórico de pré-eclâmpsia anterior ou de hipertensão arterial prévia (Tabela 3).

Revisões de estudos sobre pré-eclâmpsia têm mostrado que a forma que se inicia tardiamente é mais prevalente nas primigestas, em contraste com aquela de acometimento precoce, na qual a presença de outros fatores de risco maternos também é mais frequente^{8,17-19}. A taxa de recorrência também difere significativamente, sendo que na forma precoce ela seria de 60%, enquanto que, na forma tardia, de 10 a 20%⁸. Por outro lado, diferenças entre primigestas e multigestas quanto à apresentação clínica e prognóstico da pré-eclâmpsia nem sempre foram encontradas. Dados ajustados por idade materna não demonstraram diferenças nos valores da pressão arterial média e nem na apresentação clínica, parâmetros hematológicos e bioquímicos ou resultados maternos entre primigestas e multigestas²⁰.

A excreção urinária de proteínas no momento de diagnóstico foi maior nos casos de pré-eclâmpsia precoce, assim como o valor da pressão arterial média. A elevação dos níveis pressóricos e a proteinúria, além de serem critérios fundamentais para diagnosticar a doença, são também marcadores importantes da gravidade da doença⁶. Tal achado confirma a gravidade clínica dos casos estudados, nos quais estas manifestações são mais precoces. A classificação tradicional em forma grave e leve também deixou clara estas diferenças.

Um elevado número de gestações complicadas pela pré-eclâmpsia precoce apresentavam persistência de incisura bilateral em artérias uterinas, no momento do diagnóstico. Este achado confirma a hipótese de que a pré-eclâmpsia precoce se associa à hipóxia placentária decorrente da falha do trofoblasto em remodelar as artérias espiraladas na sua porção miometrial²¹. A histologia do leito placentário nas gestantes com pré-eclâmpsia mostra boa correlação entre alta resistência nas artérias uterinas pela análise do fluxo à doplervelocimetria^{4,22}. A partir da análise histopatológica das placentas de gestantes que apresentaram pré-eclâmpsia, van der Merwe et al.²³ demonstraram que, naquelas que desenvolveram a doença precocemente, o órgão era diminuído de tamanho, havia mais infartos (OR=4,03) e sinais de maturação inapropriada (OR=16,6) em relação àquelas que apresentaram a forma tardia.

Alta impedância no fluxo das artérias uterinas é, portanto, uma evidência indireta da anormalidade placentária e essa anormalidade tem se correlacionado melhor à forma precoce e grave da pré-eclâmpsia^{8,21,24}. Sabe-se também que a angiogênese está alterada em mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia. O desequilíbrio entre fatores pró- e antiangiogênicos antecede o aparecimento dos sinais clínicos da síndrome, e é considerado marcador importante da forma de surgimento precoce^{25,26}. A forma

tardia parece ser decorrente de produtos da placenta que interagem com o endotélio vascular, desencadeando lesão endotelial sistêmica, exacerbação de resposta inflamatória materna e liberação de agentes vasopressores²⁷. Ao contrário da dicotomização em forma precoce e tardia, na presente análise, a classificação em forma grave e leve não foi capaz de diferenciar gestantes com alta impedância em artérias uterinas a partir da identificação de incisura bilateral. Acredita-se que, como tal classificação baseia-se em parâmetros clínicos, ela seja capaz de refletir a gravidade no momento do diagnóstico e não necessariamente a inadequação precoce da placentação.

Um grande estudo retrospectivo, que incluiu 12.835 gestantes, encontrou uma associação entre pré-eclâmpsia de início precoce e gestantes mais jovens, fumantes, solteiras e de descendência afro-americana. Nesse grupo, encontraram-se mais recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, pré-termos, mais casos de morte fetal, partos cesarianos e descolamento de placenta¹⁷. Nas gestações acompanhadas neste estudo, a restrição do crescimento fetal, evidenciada ao nascimento, não se associou à forma de início precoce da pré-eclâmpsia, mas à classificação em forma leve/grave. Portanto, é creído que, como as anormalidades na formação da placenta, inferidas pelas alterações observadas ao estudo da doplervelocimetria de artérias uterinas, nem sempre resultem em restrição de crescimento fetal²⁷, o mecanismo da restrição de crescimento fetal na pré-eclâmpsia possa ter importante influência da vasoconstrição materna nas formas graves. Por outro lado, o resultado perinatal imediato, avaliado pelo peso ao nascimento e Índice Apgar de 5º minuto, foi pior nos casos de pré-eclâmpsia precoce em relação à tardia. A classificação em forma leve/grave na presente casuística foi vantajosa ao se associar ao diagnóstico de CIUR ao nascimento, em relação à classificação em forma

precoce/tardia. No entanto, serão necessários estudos longitudinais, avaliando-se também a relação umbílico-cerebral à doplervelocimetria para que se compreenda melhor o mecanismo da má nutrição fetal em gestações que evoluem com quadro de pré-eclâmpsia precoce/tardia.

Mesmo que o estudo da doplervelocimetria de artérias uterinas tenha caracteristicamente baixa sensibilidade no diagnóstico da pré-eclâmpsia²⁸, uma vez alterado ele tem se mostrado o melhor preditor de formas precoces, quando comparado aos fatores de risco epidemiológicos maternos²⁹.

A multifatorialidade da patogenia da pré-eclâmpsia foi melhor explicada pela classificação em forma de início precoce ou tardia, enquanto as condições de nutrição fetal associaram-se melhor à severidade de suas manifestações clínicas (forma leve/grave). A gravidade clínica materna associada à pré-eclâmpsia foi refletida de maneira similar em ambas as formas de classificação, em alguns parâmetros como os valores da pressão arterial média e proteínúria. Mesmo que não exista atualmente um consenso na literatura quanto à idade gestacional de corte para a classificação da pré-eclâmpsia em precoce e tardia^{20,30}, esta nova abordagem traz vantagens em seu entendimento e deveria ser igualmente explorada nos estudos clínicos a respeito deste tema. Conclui-se que a classificação da pré-eclâmpsia, baseada em parâmetros clínicos maternos, refletiu melhor as condições de nutrição fetal, enquanto o seu surgimento precoce se associou melhor à vasculopatia placentária detectada à doplervelocimetria.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

Referências

1. Rein DT, Breidenbach M, Honsheid B, Friebe-Hoffmann U, Engel H, Gohring UJ, et al. Preeclamptic women are deficient of interleukin-10 as assessed by cytokine release of trophoblast cells in vitro. *Cytokine*. 2003;23(4-5):119-25.
2. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001;97(2):261-7.
3. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta*. 2002;23(5):359-72.
4. Kalkunte S, Lai Z, Norris WE, Pietras LA, Tewari N, Boij R, et al. Novel approaches for mechanistic understanding and predicting preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2009;83(1-2):134-8.
5. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):181-92.
6. [No authors listed]. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-22.
7. Dekker GA, De Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1042-8.
8. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
9. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970-5.
10. Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension*. 2008;51(4):989-90.
11. Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy: the United States perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(2):102-6.
12. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):244.e1-8.

13. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):559.e1-4.
14. Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev.* 2010;18(4):178-89.
15. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):533-8.
16. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71(2):159-63.
17. Chang JJ, Muglia LJ, Macones GA. Association of early-onset pre-eclampsia in first pregnancy with normotensive second pregnancy outcomes: a population based study. *BJOG.* 2010;117(8):946-53.
18. Magee LA, von Dadelszen P. Pre-eclampsia and increased cardiovascular risk. *BMJ.* 2007;335(7627):945-6.
19. Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev.* 2010;18(4):178-89.
20. Badria LF, Amarin ZO. Pre-eclampsia: is it a different disease in primiparous and multiparous women? *Arch Gynecol Obstet.* 2005;273(1):26-31.
21. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):326.e1-13.
22. Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta.* 2003;24(5):510-6.
23. van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grové D. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(4):457-67.
24. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension.* 2007;49(4):818-24.
25. Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Chien E, Friedman A, Rosene-Montella K, et al. Early onset preeclampsia and second trimester serum markers. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1109-17.
26. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Matwejew E, von Kaisenberg CS, Spencer K. First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenat Diagn.* 2010;30(6):565-70.
27. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2008;52(5):805-6.
28. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701-11.
29. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):429-36.
30. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83.