

Revisão

Abordagem da paciente com toxemia gravídica no pré e no pós-parto, a curto e a longo prazo

Fernanda Salomão Gorayeb-Polacchini^{1,3,4,#} , Ana Carolina Nakamura Tome^{1,3}, Dirceu Reis da Silva^{2,3}

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Sociedade Brasileira de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Sociedade Brasileira de Hipertensão, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. A toxemia gravídica, também denominada pré-eclâmpsia, é uma condição médica caracterizada por hipertensão arterial associada a proteinúria ou disfunção de órgãos-alvo, comumente manifestando-se após a vigésima semana de gestação. Corresponde a uma das principais causas mundiais de morbimortalidade materna e fetal. A pré-eclâmpsia pode envolver acometimentos cardiovasculares, renais e neurológicos, e sua adequada abordagem diagnóstica e terapêutica é crucial para garantir resultados favoráveis no curto e no longo prazo. Neste artigo, realizamos uma revisão das síndromes hipertensivas da gestação, com ênfase na pré-eclâmpsia, abordando suas manifestações no pré e pós-parto, destacando prevenção, diagnóstico, intervenções clínicas e desfechos.

Palavras-chave: toxemia gravídica, pré-eclâmpsia, gestação, complicações cardiovasculares, complicações renais.

Recebido: 5 de Março de 2024; Aceito: 6 Maio de 2024.

Approach to patients with pregnancy toxemia in the pre and postpartum period, in the short and long terms

Abstract. Pregnancy toxemia, also called pre-eclampsia, is a medical condition characterized by high blood pressure associated with proteinuria or target organ dysfunction, commonly manifesting after the twentieth week of pregnancy. It corresponds to one of the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. Pre-eclampsia can involve cardiovascular, renal, and neurological disorders, and its appropriate diagnostic and therapeutic approach is crucial to guarantee favorable results in the short and long term. In this article, we review the hypertensive syndromes of pregnancy, with an emphasis on pre-eclampsia, addressing its manifestations in the pre and postpartum period, highlighting prevention, diagnosis, clinical interventions and outcomes.

Keywords: pregnancy toxemia, pre-eclampsia, pregnancy, cardiovascular complications, renal complications.

1. Introdução

A pré-eclâmpsia (PE), em conjunto com a hipertensão arterial crônica (HAC), hipertensão gestacional, hipertensão arterial sobreposta por pré-eclâmpsia, eclâmpsia e a síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia), são denominadas síndromes hipertensivas da gestação (SHG). As SHG complicam aproximadamente 10% das gesta-

ções e estão associadas a alta morbimortalidade materna e fetal em todo o mundo¹.

A HAC na gravidez é caracterizada por pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, com diagnóstico antes da gestação ou antes da 20ª semana de gestação. A hipertensão do jaleco branco caracteriza-se pela presença de HA em consultas de pré-natais,

#Autor de correspondência. E-mail: fernanda.polacchini@hospitaldebase.com.br.

porém sem HA domiciliar. Já a HA gestacional é o aparecimento de HA após a 20ª semana de gestação, sendo que 25% dessas evoluirão para PE². Se por um lado a International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) reconhece novas categorias de doenças hipertensivas gestacionais, como a hipertensão do jaleco branco, a hipertensão mascarada e a hipertensão gestacional transitória (após 20 semanas de gestação com resolução espontânea sem uso de anti-hipertensivos)³, a Rede Brasileira de Estudos sobre a Hipertensão na Gravidez (RBEHG) reconhece apenas uma variante da HAC, que é a hipertensão do jaleco branco².

2. Pré-eclâmpsia: definição, epidemiologia, fisiopatologia e classificação

A PE é caracterizada pelo aparecimento de hipertensão arterial (HA) após a 20ª semana da gestação (podendo ocorrer raramente no pós-parto), em paciente previamente normotensa, associada a proteinúria ou outra disfunção de órgãos-alvo²⁻³. As definições/critérios de diagnóstico para PE foram ajustadas com modificação nos valores de plaquetas, creatinina e transaminases (TGO e TGP), visando aprimorar a assistência em casos limítrofes, mesmo quando as alterações laboratoriais são menos pronunciadas (especificados na Tabela 1)².

A taxa de incidência da PE tem ampla variação mundial (de 1,5 a 25%), com maior ocorrência em países de baixa e média renda (concentrando 99% das mortes maternas). Globalmente, a PE ocupa o segundo lugar entre as causas de óbito materno (10 a 15% das mortes diretas)².

Além do acometimento multissistêmico, a PE é uma doença de etiologia multifatorial e de patogênese complexa, que permanece incompletamente compreendida⁴. As principais hipóteses envolvem: predisposição genética, desnutrição, disfunções imunológicas, placentação deficiente, estados sistêmicos hiperinflamatórios e desequilíbrio angiogênico⁵. A perfusão placentária anormal, a incompleta invasão do citotrofoblasto pelas arteríolas espirais e o desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos continuam sendo os contribuintes mais aceitos. Estudos lançaram luz sobre a reserva renal prejudicada, a incapacidade de regular positivamente a L-quinurenina durante a gravidez e a desregulação do sistema imunológico como importantes contribuintes para a patogênese da PE⁶.

A PE pode ser categorizada com base no momento de início das manifestações, distinguindo-se entre precoce, que se manifesta entre a 20ª e 34ª semana de gestação, e tardia, que ocorre após a 34ª semana. A PE precoce está associada a má placentação, deficiência de perfusão uterina e restrição do crescimento fetal, enquanto a PE tardia geralmente está relacionada ao supercrescimento ou senescência placentária, muitas vezes decorrente de comorbidades maternas como obesidade, HA, diabetes mellitus (DM) ou doenças autoimunes⁷.

A HAC, a partir da 20ª semana, pode ser complicada pelo surgimento de PE, que é então denominada PE sobreposta a HAC, e é definida pelos seguintes critérios: (1) aparecimento ou aumento súbito de proteinúria (pelo menos 3 vezes o valor inicial), (2) aumento dos níveis pressóricos, necessitando ajuste

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia e de pré-eclâmpsia com sinais de gravidade².

Critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia
Hipertensão Arterial: pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões com intervalo mínimo de 4 h*, em paciente previamente normotensa, ou piora da hipertensão em paciente previamente hipertensa, com início após 20 semanas de gestação e aparecimento de um ou mais dos seguintes:
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria ≥ 300 mg em uma amostra de urina de 24 h, ou relação proteína/creatinina $\geq 0,3$ (30 mg/mmol) ou $\geq 1+$ em amostra de urina isolada • Contagem de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$ • Creatinina sérica ≥ 1 mg/dL • Transaminases (TGO ou TGP) > 40 UI/L • Edema pulmonar • Iminência de eclâmpsia (cefaleia, fotofobia, escotomas, perda da visão, náuseas, vômitos, dor epigástrica, hiperreflexia) • Disfunção placentária: restrição de crescimento fetal e/ou alteração dopplervelocimétricas fetais
Critérios de pré-eclâmpsia com sinais de gravidade (ou deterioração clínica e/ou laboratorial)
Presença de um ou mais dos seguintes:
<ul style="list-style-type: none"> • Pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg, persistente (após 15 min) • Iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia • Emergência hipertensiva • Síndrome HELLP • Oligúria (diurese < 500 mL/24 h) e/ou creatinina $\geq 1,2$ mg/dL • Edema pulmonar • Dor torácica

*Se a pressão arterial sistólica for ≥ 160 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica for ≥ 110 mmHg, a confirmação em minutos é suficiente. HELLP: hemólise, elevação de enzimas hepáticas, plaquetopenia.

de medicação anti-hipertensiva, (3) disfunção de órgãos-alvo e/ou (4) sinais de disfunção placentária².

Anteriormente, a PE era classificada em leve ou grave. Atualmente, reconhece-se que toda gestante com PE pode cursar com gravidade. Portanto, a fim de não negligenciar seu potencial evolutivo, passou-se a classificá-la com base na presença de sinais de gravidade (também denominados de deterioração clínica e/ou laboratorial), descritos na Tabela 1². Além disso, proteinúria ≥ 5 g/24 h não é mais considerada critério de gravidade, porém autores defendem que o valor de proteinúria ≥ 10 g/24 h deve ser valorizado e, quando associado a sinais e sintomas maternos e provas de vitalidade fetal alterados, deve-se considerar a antecipação do parto².

3. Rastreamento e profilaxia de pré-eclâmpsia

Um dos principais objetivos do pré-natal é o rastreio das possíveis complicações da gestação, que devem ser realizados

em todas as gestantes por meio de história clínica, exame físico e laboratoriais maternos, além de exames de imagem obstétrica e de bem-estar fetal. A identificação das gestantes com fatores de risco de PE (listados na Tabela 2), deve auxiliar na definição da elegibilidade para prescrição de profilaxia e acompanhamento regular em centro especializado e multiprofissional^{3,8}. Lamentavelmente, ainda prevalecem nas consultas médicas de pré-natal a desinformação e a falha na triagem dessa enfermidade⁹. Com isso, perdem-se oportunidades de condutas clínicas e terapêuticas que reduzem o risco de PE, de morbimortalidade materna e fetal e de danos cardiovasculares e renais nos anos seguintes¹⁰.

São disponíveis ainda outros modelos de predição de PE que podem ser utilizados nas consultas de pré-natal, envolvendo características maternas e fetais¹¹.

Quando os sinais clínicos e alterações laboratoriais forem ausentes ou insuficientes para o diagnóstico, as gestantes podem ser rastreadas para PE por meio de testes combinados, incluindo: medida da pressão arterial (PA), determinação do índice de pulsatilidade da artéria uterina e medida de biomarcadores de origem placentária entre a 11^a e a 14^a semanas². Em casos de diagnóstico difícil ou suspeito (lúpus em atividade, HAC e nefropatias, por exemplo), o uso de biomarcadores placentários pode ajudar no diagnóstico diferencial¹².

Quando há lesão do sinciciotrofoblasto, existe maior produção de tirosina quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFLT-1), que se liga aos fatores angiogênicos responsáveis pela homeostase endotelial, como o fator de crescimento placentário (PLGF). Tem-se utilizado da relação sFLT-1/PLGF para diagnóstico complementar de PE, de forma que a relação sFLT-1/PLGF \leq 38 exclui o diagnóstico de PE, ao passo que relação sFLT-1/PLGF $>$ 85 até a 34^a semana ou $>$ 110 a partir da 34^a semana reforça a suspeita de PE. A medida isolada do PLGF $<$ 100 pg/mL (no final do primeiro trimestre) define o diagnóstico de PE precoce

Tabela 2 - Fatores de risco de pré-eclâmpsia^{2,8}.

Apresentação clínica	Risco
História de pré-eclâmpsia	Alto
Gestação múltipla	Apenas um fator de risco é suficiente para indicação de profilaxia
Índice de Massa Corpórea (IMC) $>$ 30	
Hipertensão arterial crônica	
<i>Diabetes Mellitus</i>	
Doença renal	
Doenças autoimunes	
Reprodução assistida	
Nuliparidade	Moderado
História familiar de pré-eclâmpsia	Dois ou mais fatores de risco são necessários para indicação da profilaxia
Idade \geq 35 anos	
Gravidez prévia com desfecho adverso (baixo peso ao nascer com $>$ 37 semanas, descolamento prematuro de placenta ou trabalho de parto prematuro)	
Intervalo $>$ 10 anos da última gestação	

(< 34 semanas) com risco associado a restrição do crescimento fetal². Saliente-se que esses biomarcadores não devem ser utilizados em casos de diagnóstico já definido de PE, ou em casos de PE com sinais de gravidade, pois podem atrasar o início do tratamento e piorar o prognóstico¹². Existe crescente interesse no reconhecimento e caracterização de novos biomarcadores¹³, mas a escassez de evidências robustas faz com que esses testes de predição (utilizando biomarcadores) não sejam capazes de antecipar com segurança o desenvolvimento de PE em todos os casos, principalmente quando utilizados isoladamente².

Em pacientes com risco aumentado de PE, preferencialmente antes da 16^a semana de gestação, recomendam-se medidas profiláticas, como^{2,8}:

1. Exercício físico: praticado com atividade de intensidade moderada, durante pelo menos 140 minutos por semana, desde que não haja contraindicações. Essa prática pode reduzir o risco de hipertensão gestacional e PE.
2. Ácido Acetilsalicílico: Deve ser iniciado (exceto se contraindicado) preferencialmente entre a 12^a e a 16^a semana de gestação (ou até a 28^a semana em casos de diagnóstico tardio), na dose de 75 a 162 mg (sendo 100 mg a apresentação mais comum no Brasil). Seu uso, nessas doses, não se associou a uma taxa maior de complicações no parto, sugerindo-se que seja interrompido 5-10 dias antes do parto ou durante o parto.
3. Reposição de cálcio: Sugere-se o uso de carbonato de cálcio (na dose de 1 a 2 g/dia) ou de citrato de cálcio (2 a 4 g/dia), divididos em 3 tomadas de doses de 500 mg, além de incentivo do consumo de fontes alimentares ricas em cálcio. Deve ser iniciada no primeiro trimestre e mantida até o final da gestação, sendo indicada principalmente em pacientes com baixa ingestão de cálcio (como a população brasileira em geral).

A terapia anti-hipertensiva não previne a progressão da PE, mas pode evitar a ocorrência de HA grave e suas sequelas, como acidente vascular cerebral (AVC) e descolamento prematuro da placenta. Considerando a segurança e tolerabilidade, as medicações anti-hipertensivas preferidas na gestação são: labetalol (indisponível no Brasil), pindolol (5 a 20 mg/dia) ou Metoprolol (100 a 200 mg/dia), metildopa (dose de 750 a 2000 mg/dia), nifedipina de liberação lenta (20 a 120 mg/dia) e hidralazina (50 a 150 mg/dia). Os diuréticos devem ser reservados para pacientes com edema, edema pulmonar, comprometimento renal ou cardíaco². São drogas contraindicadas na gravidez os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e inibidores diretos da renina (alisquireno), devido ao potencial paraefeitos renais fetais^{2,6}.

As gestantes com HAC ou hipertensão gestacional devem ser tratadas com os anti-hipertensivos permitidos na gestação, com o objetivo de manter a PAD em torno de 85 mmHg¹⁴. Dados dos ensaios CHIPS¹⁵ e CHAP¹⁶ demonstram a segurança da redução da PA para uma meta diastólica de 85 mmHg (CHIPS) ou $<$ 140/90 mmHg (CHAP) sem prejuízo para o feto, com benefício materno (CHIPS) e diminuição na taxa de PE e de prematuridade (CHAP).

4. Tratamento da pré-eclâmpsia e eclâmpsia

A assistência materna e neonatal da PE, com controle clínico multidisciplinar e especializado, é essencial para reduzir a morbimortalidade materna e perinatal. Na vigência de PE, devem ser monitorados na gestante: (1) o ganho de peso e edema, (2) a PA e (3) as queixas neurológicas, visuais ou de dor abdominal.

As medidas não-medicamentosas envolvem: restrição de sal na dieta quando houver presença de HA ou edema, redução da atividade física para melhorar o fluxo uteroplacentário e acompanhamento laboratorial monitorando o aparecimento de deterioração laboratorial (ver Tabela 1) ou síndrome HELLP. A coleta de exames deve ser feita a intervalos pelo menos semanais e incluir: hemograma, desidrogenase lática (DHL), haptoglobina, creatinina e transaminases².

Em casos de HA grave (PAS \geq 160 mmHg e/ou PAD \geq 110 mmHg) ou em casos de emergência hipertensiva, o início do tratamento anti-hipertensivo deve ser imediato. Nesses casos, o objetivo é reduzir a PA em apenas 15 a 25% para evitar riscos maternos (AVC e infarto) e fetais (redução da perfusão placentária) relacionados ao baixo fluxo sanguíneo¹⁷. A hidralazina endovenosa (5 a 10 mg a cada 20 min, dose máxima acumulada de 30 mg) pode ser utilizada, aproveitando seu rápido início de ação, em 20 min. O nifedipino de ação rápida (30-40 min) também pode ser usado na ausência de acesso venoso (deve-se evitar a apresentação sublingual ou lenta nesses casos). O labetalol e nicardipino endovenosos (ainda não disponíveis no Brasil) também podem ser utilizados. O nitroprussiato de sódio pode ser usado, porém especificamente para pacientes com edema pulmonar com comprometimento cardíaco funcional, mas com cautela e por curto período de tempo (6 a 12 h), devido à experiência clínica limitada da droga e risco de intoxicação fetal por cianeto. Deve-se iniciar, concomitantemente ao tratamento anti-hipertensivo, o sulfato de magnésio endovenoso¹⁸⁻²⁰.

O sulfato de magnésio é a melhor alternativa de prevenção e tratamento de eclâmpsia e deve ser administrado em todas as pacientes com PE com sinais de gravidade (deterioração clínica e/ou laboratorial), HA de difícil controle, síndrome HELLP, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia²⁰. O uso do sulfato de magnésio não está geralmente indicado em mulheres com hipertensão gestacional não severa e sem lesão de órgão-alvo²⁰. Em relação ao feto, o sulfato de magnésio promove neuroproteção, reduzindo o risco de paralisia cerebral e disfunção motora em prematuros².

O sulfato de magnésio é excretado pelos rins, portanto, em pacientes com creatinina \geq 1,2 mg/dL: (1) a dose de infusão e manutenção deve ser corrigida para a função renal, geralmente metade da dose recomendada; (2) o nível sérico de magnésio deve ser monitorado, com concentração terapêutica variando de 4 a 7 mEq/L; (3) a avaliação clínica do reflexo patelar (primeira manifestação de hipermagnesemia) deve ser realizada a cada 1 a 2 h, e geralmente está abolido com níveis de magnésio entre 8 a 10 mEq/L; (4) na eventualidade de sinais de intoxicação (frequência respiratória $<$ 16 irpm, reflexo patelar ausente e diurese

$<$ 25 mL/h), a droga deve ser reduzida ou cessada, administrando-se gluconato de cálcio a 10%^{2,20}. O nível sérico $>$ 25 mEq/L pode acarretar parada cardíaca. As pacientes submetidas à infusão de sulfato de magnésio precisam ser monitoradas clinicamente a cada duas horas, e os exames de avaliação de função renal, hepática e plaquetas devem ser repetidos diariamente por até 48 h, ou até normalização dos mesmos²⁰.

Na vigência de crise convulsiva na eclâmpsia, deve-se posicionar a gestante em decúbito lateral esquerdo para evitar trauma e broncoaspiração, garantir vias aéreas pervias, proporcionar suplementação de oxigênio e obter acesso venoso periférico².

A ocorrência de convulsão após 20 semanas de gestação deve ser interpretada como eclâmpsia, exceto se a paciente já tiver diagnóstico prévio de doença neurológica. Em pacientes com crise convulsiva antes desse período, duração maior que 10 minutos, crises recorrentes que não apresentem resolução após infusão de sulfato de magnésio e presença de déficit neurológico ou sintomas visuais persistentes, é necessária a avaliação neurológica com exame de imagem. Os diagnósticos diferenciais incluem: hemorragias intracranianas, AVC, tumor cerebral, encefalopatia, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítica urêmica, infecções e lúpus eritematoso sistêmico²¹. Nos casos de crises convulsivas recorrentes, sem resposta ao sulfato de magnésio (mesmo após repetido o bolus e em infusão contínua), a droga de escolha é a difenil-hidantoína².

O único tratamento definitivo da PE é o parto, que leva à resolução da doença, embora a disfunção de órgãos-alvo possa piorar nos primeiros três dias após o parto. O momento ideal para a interrupção da gestação é baseado em uma combinação de fatores, incluindo gravidade da PE, condição materna e fetal e idade gestacional. Em pacientes com idade gestacional inferior a 23 semanas, apresentando PE com sinais de gravidade, recomenda-se discutir com o casal a interrupção da gestação, considerando a baixa viabilidade neonatal². A partir de 23 semanas, monitorando regularmente as condições maternas e fetais, a conduta expectante em pacientes com PE (sem sinais de deterioração clínica e/ou laboratorial) é sempre desejada até a idade gestacional de 37 semanas²⁰. Alguns grupos defendem a conduta compartilhada com a gestante e a interrupção da gestação com 38 semanas de idade gestacional³. Não se recomenda que a gestação avance além de 39 semanas e 6 dias, considerando o atingimento da maturidade fetal e o risco de eventos na mulher com PE².

As condições que indicam a interrupção da gestação independentemente da idade gestacional são a presença de: (1) síndrome HELLP; (2) eclâmpsia ou iminência desta; (3) descolamento prematuro de placenta; (4) hipertensão refratária com uso otimizado de três drogas anti-hipertensivas; (5) edema pulmonar ou comprometimento cardíaco; (6) alterações laboratoriais progressivas; (7) elevação progressiva da ureia, creatinina, oligúria ou anasarca; (8) hematoma ou rotura hepática, e (9) alterações na vitalidade fetal³. Em situações duvidosas de interrupção ou não do parto, há um modelo matemático denominado PIERS, que avalia as chances de desfechos adversos em até 48 h a partir da admissão, considerando o potencial de eventos ameaçadores à vida da gestante²².

A via de parto nas pacientes com toxemia gravídica deve seguir as indicações obstétricas usuais, sendo sempre desejado o parto normal, mesmo nos casos com indicação de interrupção da gestação. Justifica-se o parto cesáreo em casos de PE com sinais de gravidade e colo uterino desfavorável ou em situações de alteração da vitalidade fetal². Em casos de síndrome HELLP com plaquetopenia < 70.000/mm³, para a realização de parto cesáreo, deve-se transfundir plaquetas, realizar anestesia geral e executar hemostasia cuidadosa, deixando um dreno sentinela em casos de sangramento aumentado⁴.

5. Pré-eclâmpsia: riscos a curto prazo (periparto e puerpério imediato)

As pacientes acometidas com PE devem ser monitoradas por ocasião do parto com especial atenção à piora da HA e aos sinais maternos agudos de deterioração hepática, renal, cardiopulmonar, neurológica ou hematológica, além da monitorização cardíaca fetal (ver Tabela 3)²³⁻²⁴. As pacientes geralmente apresentam edema, dispneia, HA e cefaleia, havendo potencial confusão com sintomas de complicações renais ou cardiológicas. Sendo assim, no período periparto, é importante que a paciente com PE ou eclâmpsia também seja avaliada por especialistas, dependendo da complicação apresentada²⁴.

As pacientes podem ser diagnosticadas com PE no pós-parto imediato, devendo-se prestar particular atenção a elevação da PA, borramento visual e cefaleia. Portanto, no puerpério imediato deve-se: (1) aferir a PA no mínimo a cada 4 h; (2) evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais se a creatinina for $\geq 1,2$ mg/dL, ou em caso de perda aguda de sangue; (3) evitar o uso de medicações destinadas à supressão da lactação (como bromocriptina e cabergolina), devido ao aumento do risco de eventos cerebrais; (4) manter o uso de sulfato de magnésio por até 5 dias em casos de difícil controle da HA, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia; (5) utilizar anti-hipertensivos para controle da HA; (6) solicitar exames laboratoriais com monitorização em até 48 h do parto²³, (7) evitar o balanço hídrico positivo que possa aumentar o risco de edema, congestão pulmonar e agravamento da HA²⁵.

Nos casos de PE de difícil controle pressórico no puerpério, o uso de furosemida via oral 20 mg/dia, por até 5 dias, parece reduzir a necessidade de associação de outros anti-hipertensivos, melhorando o controle pressórico, provavelmente devido ao controle do componente de hipervolemia²⁶.

No puerpério imediato, é importante identificar a persistência de hipertensão, sendo classificadas como emergências hipertensivas e tratadas como tal as medidas pressóricas acima de PAS 160 mmHg e/ou PAD 110 mmHg². A HA grave necessita de controle adequado antes da alta hospitalar, com uso regular de anti-hipertensivos e sua retirada ambulatorial gradual após a normalização pressórica²⁰.

Em pacientes com HAC e controle pressórico pré-gestação adequado, os anti-hipertensivos previamente em uso devem ser retomados, desde que não existam contraindicações à amamentação. Caso as medidas de PA prévias à gestação sejam inadequadas, sugere-se ajustar o esquema medicamentoso anterior an-

tes da alta hospitalar, evitando no puerpério o uso de BRA e clonidina devido à indefinida segurança durante a amamentação⁴.

Considerando-se que 30% dos casos de eclâmpsia podem surgir no puerpério, em gestantes em uso de sulfato de magnésio, este deve ser mantido durante 24 h após o parto ou após a última crise convulsiva²⁰.

Devido a esses riscos, em gestantes com PE ou eclâmpsia, a alta precoce é contraindicada, mantendo-se observação intrahospitalar por pelo menos 72 h, visto que a dinâmica circulatória e a reabsorção hídrica para o intravascular comumente se normalizam entre o terceiro e o quinto dia pós-parto².

Na alta hospitalar, deve-se orientar a paciente quanto à gravidade do caso e as consequências futuras, com retorno ambulatorial em 7 a 10 dias após o parto, com medidas domiciliares de monitoramento da pressão arterial²⁷. As gestantes com SHG devem ser reavaliadas tanto pelo obstetra de alto risco como pelo especialista (nas pacientes com doença crônica prévia ou alguma nova alteração surgida decorrente da gestação). Além disso, deve-se considerar a avaliação individual a respeito da necessidade de acompanhamento multiprofissional².

6. Pré-eclâmpsia: riscos a longo prazo

Todas as gestantes com PE devem ser esclarecidas quanto aos futuros riscos metabólicos, renais e de DCV (exemplificados na Tabela 3) e à necessidade de seguimento especializado a longo prazo², recomendando-se a orientação durante a gestação e após o parto para a adoção de um estilo de vida saudável, com vigilância sobre a PA, função renal, perfil lipídico e glicemia²⁸. Pacientes que permanecem hipertensas nos 3 a 6 meses subsequentes ao parto recebem o diagnóstico com HAC²⁷.

Os riscos e prognóstico materno envolvem também a recorrência de SHG em 20% das gestações subsequentes, sendo 13% para PE, 8,6% para hipertensão gestacional e 0,2% para

Tabela 3 - Riscos e complicações da pré-eclâmpsia a curto e a longo prazo^{2,23-24,30-31,33-34,36-37,41-44}.

A curto prazo	A longo prazo
Hipertensão arterial	Hipertensão arterial
Disfunção cardíaca e edema agudo de pulmão	Insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica, morte cardiovascular
Acidente vascular cerebral	Acidente vascular cerebral, demência vascular
Piora da creatinina e ureia, oligúria e proteinúria	Doença renal crônica, proteinúria
Cefaleia, crise convulsiva e turvação visual	Depressão e estresse pós-traumático
Coagulopatia, hemólise e alteração de transaminases	Doenças metabólicas: <i>diabetes mellitus</i> , dislipidemia, hipotireoidismo
Mortalidade materna	Morte materna prematura
Morbimortalidade fetal	Doenças cardiovasculares e neurológicas nos filhos das pacientes com pré-eclâmpsia

síndrome HELLP²⁹. Acrescente-se que episódios prévios mais graves de PE acarretam maior risco de recorrência²⁹. A recorrência aumenta, por sua vez, o risco materno de HAC²⁹, e a presença de duas ou mais recorrências aumenta o risco de DM, doença cardíaca isquêmica e morte³⁰. Portanto, recomenda-se que as gestantes com antecedente de PE devam receber ácido acetilsalicílico e cálcio e estímulo ao controle de peso e a exercícios físicos nas gestações subsequentes.

Pacientes que apresentaram SHG apresentam a longo prazo maior risco de HA, DCV²⁸, DRC³¹, DM³²⁻³⁴, síndrome metabólica e dislipidemia³⁴, que interagem aumentando a incidência de morbidade cardiovascular³⁵. Adicionalmente, essas mulheres podem desenvolver distúrbios psiquiátricos como depressão ou estresse pós-traumático, além de demência vascular com dano cognitivo³⁶⁻³⁷.

Devido às determinações genéticas e ambientais da SHG, os filhos nascidos dessas gestantes são mais propensos a desenvolver HA, apresentar risco futuro de AVC²³ e DCV^{23,38} e incrementar o risco de morte por DCV³⁹, autismo⁴⁰ e hiperatividade⁴¹.

As SHG constituem importante fator de morbimortalidade materna e fetal, podendo causar incapacidade em ambos a longo prazo²⁴.

7. Desfechos cardiovasculares

A PE é fator de risco para o desenvolvimento de DCV, conforme demonstrado em diversos estudos^{33-34,42-43}, e descrito desde 1927⁴⁵.

A longo prazo, o aumento do risco de morbimortalidade cardiovascular em pacientes com SHG pode ser atribuído a fatores genéticos e condições comuns de risco (obesidade, doença metabólica, dislipidemia, resistência insulínica e estado de hipercoagulabilidade)⁴⁶, o que pode ter alguma contribuição do estresse cardiovascular acarretado pela gestação³³, em mulheres susceptíveis³⁵. Coerentemente com isso, a PE tem se mostrado associada com disfunção endotelial, resistência insulínica, estado pró-inflamatório e hiperatividade simpática⁴⁷.

Em comparação com gestantes normotensas, mulheres com antecedente de SHG apresentam maior rigidez arterial e incremento do risco tardio de HA⁴⁸. A PE eleva o risco de: (1) insuficiência cardíaca⁴², (2) doença coronariana⁴², (3) doença cerebrovascular⁴³, (4) demência vascular^{37,49} e (5) AVC⁴².

Em uma meta-análise de 50 estudos e mais de 10 milhões de participantes, compararam-se desfechos cardiovasculares em primeiras gestações, com ou sem história de PE. As pacientes com PE tiveram a longo prazo aumento de risco de: 1,9 vezes de desfecho cardiovascular; 1,7 vezes de doença cardio e/ou cerebrovascular; 2,2 vezes de morte cardiovascular; 3,7 vezes de HA; 2,2 vezes de DM; 3,3 vezes de doença renal (aguda ou crônica); 4 vezes de síndrome metabólica, e 2,5 vezes de dislipidemia. Considerando as mulheres com PE precoce, o risco de desfecho cardiovascular aumenta em 3,7 vezes e morte cardiovascular em 5,1 vezes³⁴.

Além disso, as pacientes com PE e hipertensão gestacional, particularmente aquelas com HAC após a gestação, apresentam risco aumentado de cardiomiopatia, inclusive até 5 anos

após o parto⁵⁰. A PE e a hipertensão gestacional também aumentam a chance de mortalidade precoce das mulheres por causas como: doença isquêmica cardíaca, AVC e DM. Em caso de recorrência das desordens hipertensivas³⁰, de PE precoce e de maior gravidade da PE⁴⁴, esses riscos de morte são aumentados.

Apesar da falta de consenso sobre seguimento e triagem de doenças crônicas após a gestação dessas pacientes, especialistas orientam uma consulta com cardiologista com avaliação de risco cardiovascular nos primeiros 3 meses pós-parto e seguimento anual para avaliação de DCV⁴.

8. Desfechos renais

Os rins são os órgãos mais suscetíveis à PE (responsável por 15-20% das injúrias renais agudas relacionadas à gestação⁵¹), especialmente devido às lesões endoteliais tipicamente observadas nesta condição⁵². Há maior dificuldade no diagnóstico de injúria renal aguda (IRA) na gestação, pois não há padronização na prática clínica pertinente à definição e mesmo critérios KDIGO ou AKIN nessa população. Além disso, eventualmente não é realizada a dosagem da creatinina sérica na rotina obstétrica, o que estabelece uma dificuldade para o diagnóstico precoce da IRA e maiores estudos sobre o assunto⁵¹.

Acredita-se que um episódio de hipertensão gestacional, mesmo que resolvido, possa determinar o desenvolvimento de alterações hemodinâmicas, lesões microvasculares e danos endoteliais. A relação recíproca entre IRA e PE sugere uma fisiopatologia compartilhada, que pode ser agravada por insultos adicionais (como sepse e hemorragias) durante a gestação⁵³.

Um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico realizado com 1.547 mulheres com PE demonstrou que 15,3% foram diagnosticadas com IRA pelo critério KDIGO (estágio 1: 6,9%, estágio 2: 4,3%, e estágio 3: 4,1%). Foi observado nessas pacientes com IRA o aumento do risco relativo (RR) para mortalidade materna (RR 4,3; IC 95%, 1,6-11,4) e para natimortos (RR 2,2; IC 95%, 1,8-2,8)⁵⁴.

O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular geralmente estão diminuídos na PE, decorrente da endoteliose glomerular (edema das células endoteliais, obliteração das fenestrações e invasão do espaço capilar), considerado um achado patognomônico nas biópsias renais de mulheres com PE. A disfunção endotelial da PE provoca um desequilíbrio entre fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos. A sFLT-1, uma proteína angiogênica, está aumentada e parece relacionar-se a lesões renais (tanto podocitárias quanto as de endoteliose glomerular), configurando uma variante da microangiopatia trombótica³¹. A elevada concentração de sFLT-1 e a diminuição do óxido nítrico contribuem para a lesão tubular renal e inibem o fator de crescimento do endotélio vascular específico dos podócitos, alterando a barreira de filtração glomerular e resultando na formação de novas fenestras que contribuem para a proteinúria. Adicionalmente, a dosagem de sFLT-1 pode ser utilizada na diferenciação entre pacientes com PE e aquelas com outros tipos de injúria renal⁵⁵.

As incidências de DRC e doença renal em estágio terminal (DRC-5D) também estão aumentadas em mulheres com histórico de PE³¹. A PE associou-se com o aumento de 22% no risco

de alteração de função renal após 90 dias do episódio⁵⁶. Uma revisão sistemática e meta-análise de 23 estudos (5.769.891 participantes) evidenciou que o risco de DRC-5D foi 4,9 e 3,6 vezes maior em mulheres que tiveram respectivamente PE e hipertensão gestacional, na comparação com gestantes normotensas⁵⁷. A microalbuminúria também é aumentada após quadros de PE (em 4 vezes quando caso de PE, e 8 vezes quando PE grave), conforme demonstrado em estudo com média de 7 anos de acompanhamento⁵⁸.

Apesar dos riscos já conhecidos de desfechos renais após episódio de PE, o acompanhamento dessas pacientes permanece insatisfatório. Isso foi evidenciado por um estudo envolvendo 27.800 gestantes, no qual se constatou que, nos primeiros 6 meses após o parto, apenas 31% das pacientes diagnosticadas com PE realizaram um novo exame de dosagem de creatinina sérica e 26% fizeram uma nova pesquisa de proteína urinária⁵⁹.

Portanto, a paciente no pós-parto de toxemia gravídica deve ser orientada pela sua equipe sobre os riscos decorrentes de um primeiro episódio de PE e procurar manter monitorização sobre desfechos cardiológicos e renais no longo prazo^{30,44}, além de incentivar práticas saudáveis associadas à redução desses riscos, como amamentar (que minimiza a chance de HA e de DCV pós-parto⁶⁰), manter eutrofismo, cessar tabagismo, adotar alimentação saudável e engajar-se com regularidade em exercícios físicos.

9. Conclusão

A toxemia gravídica deve ser abordada ao longo da jornada das pacientes gestantes com intervenções como aconselhamento antenatal, prevenção, detecção precoce e manejo durante a gestação, até o acompanhamento no pós-parto a curto e longo prazo, sendo todos esses passos fundamentais para diminuir complicações maternas e fetais. O diagnóstico é estabelecido com base em critérios clínicos e laboratoriais, com o desenvolvimento crescente de biomarcadores potencialmente úteis na detecção precoce das SHG. Vigilância sobre as possíveis complicações e manejo obstétrico e neonatal especializado são essenciais para a condução adequada. De todo modo, ainda há muito a ser feito para reduzir as mortes maternas e fetais relacionadas com a PE, assim como os riscos de doenças crônicas.

Referências

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-31.
2. Peraçoli JC, Costa ML, Cavalli RC, de Oliveira LG, Korkes HA, Ramos JGL, et al. Pré-eclâmpsia-Protocolo 2023. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG), 2023. Disponível em: <https://rbehg.com.br/wp-content/uploads/2023/04/PROTOCOLO-2023.pdf>. Acesso em 01/05/2024.
3. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-69.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133: e1.
5. 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.
6. Gupta S, Petras L, Tufail MU, Rodriguez Salazar JD, Jim B. Hypertension in pregnancy: what we now know. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023;32(2):153-64.
7. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension* 2021;77:1430-41.
8. Peraçoli JC, De Sousa FLP, Korkes HA, Mesquita MRS, Cavalli RC, Borges VTM. Atualização em pré-eclâmpsia: predição e prevenção. *Recomendações SOGESP.* 2022;10.
9. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31:50-8.
10. Gogineni VSM, Manfrini D, Aroda SH, Zhang Y, Nelson DS, Egerman R, et al. Variations in awareness of association between adverse pregnancy outcomes and cardiovascular risk by specialty. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):577-92.
11. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221: 650.e1-650.e16.
12. Costa ML, Cavalli RC, Korkes HA, Cunha Filho EVD, Peraçoli JC. Diagnosis and management of preeclampsia: suggested guidance on the use of biomarkers. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(9):878-83.
13. Marrufo-Gallegos KC, Villafán-Bernal JR, Espino-Y-Sosa S, Estrada-Gutierrez G, Guzmán-Guzmán IP, Martínez-Portilla RJ, et al. Influential serum kinases (Non-sFlt-1) and phosphatases in preeclampsia-systemic review and metanalysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12842.
14. 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. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.
15. 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.
16. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, ET al.; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1781-92.
17. Amaral LA, Wallace K, Owens M, La Marca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):61.
18. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol.* 2013;37(4):280-7.
19. 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.

20. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 222: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e237.
21. Wright WL. Neurologic complications in critically ill pregnant patients. *Handb Clin Neurol.* 2017;141:657-74.
22. 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.
23. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381.
24. Giorgione V, Cauldwell M, Thilaganathan B. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: from pregnancy to postpartum. *Eur Cardiol.* 2023;18:e42.
25. Pretorius T, Van Rensburg G, Dyer DA, Biccard BM. The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obstet Anesth.* 2018;34:85.
26. Perdigo JL, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N, Srinivas SK, Elovitz MA, Levine LD. Furosemide for accelerated recovery of blood pressure postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2021;77(5):1517-24.
27. Steele DW, Adam GP, Saldanha IJ, Kanaan G, Zahradnik ML, Danilack-Fekete VA, et al. Postpartum Home Blood Pressure Monitoring: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2023;142(2):285-295.
28. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62. Erratum in: *Circulation.* 2011;123(22):e624. Erratum in: *Circulation.* 2011;124(16):e427.
29. Van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):624.e1-17. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):400.
30. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):107.e1-107.e6.
31. Ferreira RC, Fragoso MBT, Dos Santos Tenório MC, Silva JVF, Bueno NB, Goulart MOF, et al. Pre-eclampsia is associated with later kidney chronic disease and end-stage renal disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:71-85.
32. Wu P, Kwok CS, Haththotuwa R, Kotronias RA, Babu A, Fryer AA, et al. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(12):2518-26.
33. Tassi A, Sala A, Mazzera I, Restaino S, Vizzielli G, Driul L. Long-term outcomes of patients with preeclampsia, a review of the literature. *Hypertens Pregnancy.* 2023;42(1):2217448.
34. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):698-709.
35. Vakhtangadze T, Gakhokidze N, Khutsishvili M, Mosidze S. The link between hypertension and preeclampsia/eclampsia-life-long cardiovascular risk for women. *Vessel.* 2019;3:19.
36. Schliep KC, Mclean H, Yan B, Qeadan F, Theilen LH, de Havenon A, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2023;80(2):257-67.
37. Basit S, Wohlfahrt J, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4109.
38. Andraweera PH, Lassi ZS. Cardiovascular risk factors in offspring of preeclamptic pregnancies-systematic review and meta-analysis. *J Ped.* 2019;208:104.
39. Huang C, Wei K, Lee PMY, Qin G, Yu Y, Li J. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and mortality in offspring from birth to young adulthood: national population based cohort study. *BMJ.* 2022;379:e072157.
40. Xu RT, Chang QX, Wang QQ, Zhang J, Xia LX, Zhong N, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017;9(1):1291-301.
41. Brand JS, Lawlor DA, Larsson H, Montgomery S. Association between hypertensive disorders of pregnancy and neurodevelopmental outcomes among offspring. *JAMA Pediatr.* 2021;175:577.
42. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497.
43. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. *Circulation.* 2019;139(8):1069-79. Erratum in: *Circulation.* 2019;140(9):e544.
44. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010;56:166.
45. Corwin J, Herrick WW. Relation of hypertensive toxemia of pregnancy to chronic cardiovascular disease. *JAMA.* 1927;88:457-9.
46. Romundstad PR, Magnusson EB, Smith DG, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation* 2010;122:579.
47. Hermes W, Ket JC, van Pampus MG, Franx A, Veenendaal MV, Kolster C, et al. Biochemical cardiovascular risk factors after hypertensive pregnancy disorders: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(12):793-809.
48. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2743-54.
49. Samara AA, Liampas I, Dadouli K, Siokas V, Zintzaras E, Stefanidis I, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and incident dementia: a systematic review and meta-analysis of published evidence. *Pregnancy Hypertens.* 2022;30:192-7.
50. Behrens I, Basit S, Lykke JA, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA.* 2016;315(10):1026-33.
51. Taber-Hight E, Shah S. Acute kidney injury in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(6):455-60.
52. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):35.
53. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):96-107.

54. Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, Hall DR, Seed PT, Chappell LC, et al. Pregnancy-related acute kidney injury in preeclampsia: risk factors and renal outcomes. *Hypertension*. 2019;74(5):1144-51.
55. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013;83(1):177-81.
56. Shapiro J, Ray JG, McArthur E, Jeyakumar N, Chanchlani R, Harel Z, et al. Risk of acute kidney injury after hypertensive disorders of pregnancy: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):561-9.
57. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, et al. Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1920964.
58. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1026-39.
59. Srialluri N, Surapaneni A, Chang A, Mackeen AD, Paglia MJ, Grams ME. Preeclampsia and long-term kidney outcomes: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(6):698-705.
60. Qu G, Wang L, Tang X, Wu W, Sun Y. Association between duration of breastfeeding and maternal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med*. 2018;13(5):318-26.



Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0