



Efeitos adversos da pré-eclâmpsia em mães e crianças a curto e a longo prazo

Maria Luiza Marques Mundim¹, Karina Magalhães Alves da Mata Fernandes²

¹ Acadêmica na Faculdade de Medicina na Universidade Rio Verde, Câmpus Formosa-GO. Aluna de Iniciação Científica - PIVIC. Email: marialmmundim@academico.unirv.edu.br.

² Professora Doutora na Faculdade de Medicina na Universidade Rio Verde, Câmpus Formosa-GO.

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:

Profa. Dra. Andrea Sayuri
Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:

Maria Luiza Marques Mundim

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/
CNPq 2021-2022

Resumo: A pré-eclâmpsia (PE) é definida por uma nova hipertensão de início geralmente no terceiro trimestre da gravidez. A PE acomete de 2% a 8% de todas as gestações, podendo deixar sequelas permanentes. O referido projeto tem como objetivo avaliar quais são os impactos da pré-eclâmpsia na vida das mães e de seus descendentes. Avaliou-se se a PE traz consequências para as mães e crianças, identificando sua influência a curto e a longo prazo. Realizou-se uma revisão sistemática buscando-se artigos nas bases de dados CINAHL, Embase, Web of Science e Pubmed (Medline), considerando publicações científicas entre o ano de 2010 e 2021. Após análise dos artigos selecionados, entende-se que a PE está associada a complicações a curto e longo prazo tanto na mãe, quanto no feto, sendo um importante problema de saúde pública. Conclui-se que a PE tem um efeito negativo geral a curto e a longo prazo para a mãe e o feto, e aumenta o risco de adquirir futuras doenças cardiovasculares, renais, hepáticas e cerebrovasculares.

Palavras-chave: Pediatria, Obstetrícia, Pré-Eclâmpsia.

Adverse effects of pre-eclampsia in mothers and children in the short and long term

Abstract: Preeclampsia (PE) is defined by a new hypertension onset usually in the third trimester of pregnancy. PE affects 2% to 8% of all pregnancies, and may leave permanent sequelae. This project aims to evaluate the impacts of preeclampsia on the lives of mothers and their descendants. It was evaluated whether PE has consequences for mothers and children, identifying their influence in the short and long term. A systematic review was conducted searching the cinahl, embase, web of science and pubmed databases, considering scientific publications between 2010 and 2021. After analyzing the selected articles, it is understood that PE is associated with short- and long-term complications in both the mother and fetus, being an important public health problem. It is concluded that PE has a general short- and long-term negative effect for the mother and fetus, and increases the risk of acquiring future cardiovascular, renal, hepatic and cerebrovascular diseases.

Key words: Pediatrics, Obstetrics. Pre-Eclampsia.

Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome específica da gravidez e uma das principais causas de nascimento pré-parto, morbidade neonatal e materna e mortalidade. Esta doença é caracterizada por uma nova hipertensão de início geralmente no terceiro trimestre da gravidez e às vezes está associada à proteinúria (AMARAL et al., 2015).

A PE afeta 2%-8% de todas as gestações e está associada à alta morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal em todo o mundo (KARATZA et al., 2020). Globalmente, 76.000 mulheres e 500.000 bebês morrem todos os anos por causa desse transtorno. Ademais, a PE está relacionada a complicações graves como eclâmpsia, derrame hemorrágico, hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas (síndrome hellp), insuficiência renal e edema pulmonar (AMARAL et al., 2015).

Vários mecanismos patológicos estão envolvidos no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, incluindo isquemia placentária, hipóxia, desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos, inflamação excessiva e produção de autoanticorpos (LU; HU, 2019). A patogênese da PE é conceituada em um modelo de dois estágios propondo que a perfusão placentária anormal leva à manifestação clínica de PE. A invasão do citotrofoblasto raso (CTB) das artérias espiral uterinas é amplamente descrita, especialmente em casos de doença de início precoce e parto prematuro antes de 34 semanas de gestação. Como consequência da invasão superficial da CTB, a placenta sofre isquemia e danos estruturais devido à má perfusão uteroplacentária. A placenta libera fatores na circulação sistêmica e causa estresse oxidativo ao sincitiotrofoblasto, resultando na liberação de citocinas pró inflamatórias, fatores antiangiogênicos e exossomos na circulação sistêmica. Isso interrompe substancialmente a função endotelial materna e produz uma resposta inflamatória exagerada, resultando na síndrome clínica. A PE de início tardio pode resultar de estressores associados a distúrbios maternos, como doenças metabólicas e imunológicas e hipertensão crônica (GÓMEZ et al., 2020).

Tradicionalmente, a PE era vista como uma condição materna auto-limitante que se resolveu completamente com o parto da placenta. No entanto,

agora é reconhecido que uma mulher que tem uma gravidez complicada pela pré-eclâmpsia tem um risco 4 vezes maior de hipertensão, e um risco 2 vezes maior de doenças cardíacas isquêmicas e derrame nos 10-15 anos após a gravidez. Curiosamente, a prole dessa gravidez também terá aumento da pressão arterial (PA) durante a infância e quase o dobro do risco de derrame na vida posterior (DAVIS et al., 2012).

Dessa forma, esta revisão sistemática analisa o impacto da pré-eclâmpsia na vida de mães pré-eclâmpicas e crianças provenientes de gestações com essa patologia. Por isso, esse projeto tem como objetivo principal mostrar as evidências disponíveis que examinam a associação da pré-eclâmpsia e suas consequências a curto e longo prazo na infância.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática, no qual os critérios de inclusão foram artigos que elucidassem a associação da pré-eclâmpsia e suas consequências a curto e longo prazo na infância. Os critérios de inclusão foram restritos a publicações científicas entre o ano de 2010 e 2021. Não houve restrição de raça, sexo, idioma ou tipo de estudo.

A princípio, a coleta da literatura publicada ocorreu entre 22 de fevereiro de 2021 até o dia 02 de abril de 2021. Para identificação da literatura publicada, foram aplicadas estratégias de buscas individuais nas seguintes bases de dados: PubMed, Cinahl, Web of Science e Embase por meio de descritores DeCS/MeSH e operadores booleanos.

Os estudos coletados foram inseridos ao Mendeley Desktop. A partir de então a eleição foi dividida em duas etapas: triagem e leitura de texto completo. A primeira fase consistiu em um avaliador independente que, por sua vez, realizou a seleção manual dos estudos por meio da leitura de título e resumo, onde foram excluídos textos que não preenchiam os critérios de inclusão ou que preenchiam os critérios de exclusão. O segundo período de seleção se baseou em textos aprovados na triagem, ou seja, só foram eleitos textos capazes de responder aos objetivos da pesquisa. Após a eleição dos artigos utilizados para o estudo, os dados coletados foram inseridos de forma manual a uma tabela gerada pelo programa Microsoft Excel 2016©.

Resultados e Discussão

Tabela 1.

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Desfecho
AMARAL, et. al (2015)	Revisão de literatura	Artigos abordando a pré-eclâmpsia.	Mulheres e filhos afetados por PE têm o dobro do risco de complicações cardiovasculares.
AYE, et. al (2020)	Estudo de coorte	Volumes ventriculares esquerdo e direito, massa e função foram avaliados por ecocardiografia em 134 bebês.	Há maior influência na remodelagem cardíaca da prole descendente de PE em comparação com a hipertensão induzida pela gravidez.
BROUWERS, et. al (2018)	Revisão sistemática	Estudos relevantes sobre o risco de desenvolver diversas doenças após ter tido PE recorrente.	Há uma relação entre a recorrência da PE e o risco adicional de desenvolver hipertensão e DCV.
CHAIWORAPONOSA, et. al (2014)	Revisão de literatura	Artigos originais de pesquisa e revisão publicados em inglês entre 1840 e 2013 com foco na pré-eclâmpsia.	Mulheres com PE são mais propensas a desenvolver sequelas de longo prazo.
DAVIS, et. al (2012)	Revisão de literatura	Artigos abordando potenciais mecanismos de programação cardiovascular adversa em descendentes expostos à PE.	A pré-eclâmpsia tem um impacto a longo prazo na saúde cardiovascular tanto da mãe quanto da prole.
DUHIG, et. al (2018)	Revisão de literatura	Evidências de estudos sobre biomarcadores angiogênicos para previsão de início da doença da PE.	Os biomarcadores angiogênicos demonstram um papel promissor para a previsão e diagnóstico da PE.
FOX, et. al (2019)	Revisão de literatura	Artigos abordando a pré-eclâmpsia.	Atualmente, a aspirina é a única terapia com evidências robustas para reduzir o risco de pré-eclâmpsia em mulheres de alto risco.
FROST, et. al (2021)	Revisão de literatura	Evidências de estudos clínicos que mostram um impacto cardiovascular negativo da PE.	Alterações adversas nas estruturas e de massa ventricular esquerda e ventricular direita na prole nascida na PE.
GARRETT, et. al (2018)	Estudo de coorte	Camundongos deficientes em C1q (C1qKO), totalmente cruzados em C57BL/6 e WT C57BL/6, foram usados em todos os experimentos.	A pravastatina ameniza a doença materna, e protege a mãe e a prole do comprometimento cardiovascular e metabólico após a PE.
GÓMEZ, et. al (2020)	Revisão de literatura	Evidências sobre a deficiência de decidualização.	A resistência à decidualização contribui para o desenvolvimento da condição.

KARATZA, A.; DIMITRIOU, G. (2020)	Revisão de literatura	Informações disponíveis ligando a PE a complicações cardiovasculares.	A PE está ligada a efeitos adversos na saúde cardiometabólica dos bebês.
KVEHAUGEN, et. al (2011)	Estudo de coorte	63 mulheres avaliadas anteriormente em termos de PE, diabetes mellitus ou gravidez descomplicada.	Redução da função endotelial em pares maternos e infantis de 5 a 8 anos após PE.
LU, Hui; HU, Rong (2019)	Revisão de literatura	Evidências epidemiológicas e estudos que exploram os efeitos a longo prazo da PE na prole.	A PE materna tem um efeito negativo geral sobre a saúde cardiovascular e neurológica dos filhos.
MÉHATS, Céline; VAIMAN, Francisco (2017)	Revisão de literatura	Artigos abordando a pré-eclâmpsia.	Uso da aspirina como tratamento, por causa de seus efeitos.
PANKIEWICZ, et. al (2019)	Revisão de literatura	Conhecimento atual sobre as consequências maternas de curto e longo prazo da pré-eclâmpsia.	Mudanças nos sistemas cardiovascular, endotelial e metabólico que ocorrem na PE podem não se recuperar após o parto.
POON, et. al (2019)	Revisão de autores	A FIGO reuniu especialistas internacionais para discutir e avaliar sobre o tema.	A PE está associada a complicações perinatais e neonatais de curto e longo prazo, incluindo o óbito.
TONG, Wen; GIUSSANI, Dino (2019)	Revisão de literatura	Artigos abordando a hipóxia gestacional na pré-eclâmpsia.	A hipóxia uteroplacentar pode ligar muitos dos efeitos da disfunção placentária com efeitos adversos sobre a mãe e o feto.
WOJCZAKOWSKI, et. al (2021)	Revisão de literatura	Relação entre a gravidez complicada pela pré-eclâmpsia e a possibilidade de DCV na prole	Há uma correlação entre PE e seu efeito no desenvolvimento a longo prazo de doenças cardiovasculares.

Legenda:

DCV: Doenças cardiovasculares

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria

Após análise dos artigos selecionados, conclui-se que a PE está associada a complicações a curto e longo prazo tanto na mãe, quanto no feto. Dessa forma, a Tabela 1 apresenta os artigos que abordaram essa temática, relatando algumas doenças que podem causar futuramente, bem como o uso de biomarcadores e alguns medicamentos. Os resultados demonstram que tanto mãe, quanto feto podem apresentar doenças cardiovasculares, hipertensão, doenças renais e síndromes metabólicas. Além disso, as complicações mais comuns que ocorrem no curso da pré-eclâmpsia são: parto prematuro, restrição de crescimento fetal (FGR), morte fetal intrauterina (IUFD) e síndrome hellp

com alto risco de ruptura hepática e eclâmpsia (PANKIEWICZ et al., 2019).

É importante salientar, que a pré-eclâmpsia é um distúrbio multissistema que pode causar danos a vários órgãos e sistemas maternos (LU; HU, 2019). A mãe pré-eclâmpica tem um risco aumentado de doenças cardiovasculares de início precoce, com um risco de 50% aumentado de doença isquêmica do coração, cinco vezes maior risco de hipertensão arterial, três vezes maior risco de morte cardiovascular e aproximadamente o dobro do risco de insuficiência cardíaca e derrame durante as décadas após a gravidez (FROST et al., 2021). Outrossim, é evidenciado em Méhats (2017) que sete anos após

sofrerem de PE, 20% das mulheres têm hipertensão e proteinúria.

Outras complicações da PE na mãe são: complicações neurológicas (síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) e acidente vascular cerebral); complicações renais (insuficiência renal, lesão renal aguda e risco futuro de doença renal em estágio terminal); anormalidades hepáticas (insuficiência hepática e ruptura hepática); e coagulopatias (trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada) (PANKIEWICZ et al., 2019). Além disso, a causa mais comum de morte em mulheres com PE é a hemorragia intracraniana e algumas complicações graves incluem o descolamento prematuro da placenta, HELLP (hemólise, enzima hepática elevada, síndrome de plaqueta baixa), edema pulmonar agudo, síndrome do problema respiratório e insuficiência renal aguda (POON et al., 2019).

Com base nos artigos, observa-se que os descendentes de gestações pré-eclâmpicas têm um risco aumentado de pressão alta emergindo na infância e o dobro do risco de derrame na vida posterior (FROST et al., 2021). Semelhante às mães, a prole das gestações afetadas pela PE parece ter um perfil de risco cardiovascular único e vitalício que está presente desde o início da vida. Crianças e adultos jovens nascidos em gestações complicadas por PE têm aumentado a pressão arterial e o índice de massa corporal (GARRETT et al., 2018). Ademais, as crianças que nasceram de uma mãe pré-eclâmpica demonstraram uma pressão arterial pulmonar aproximadamente 30% maior em comparação com crianças nascidas de mães normotensas. Assim, a PE parece deixar um defeito permanente na circulação sistêmica e pulmonar dos bebês, o que, quando estressado, pode levar a doenças cardiovasculares mais tarde na vida (KARATZA; DIMITRIOU, 2020).

Diagnosticar a pré-eclâmpsia continua sendo um desafio, uma vez que o fenótipo materno da pré-eclâmpsia está associado à inflamação e ativação celular endotelial. As mulheres podem apresentar hipertensão e proteinúria de início tardio, com ausência de restrição de crescimento fetal a curto prazo (DUHIG et al., 2018). Com base nessas informações, esforços consideráveis foram feitos para identificar biomarcadores que podem prever a pré-eclâmpsia já no primeiro trimestre. Porém, combinações de biomarcadores geralmente têm melhor desempenho diagnóstico do que biomarcadores únicos na previsão de pré-eclâmpsia. Em uma revisão sistemática, combinações de dois ou

mais dos sete biomarcadores de soro mais estudados — uma proteína contendo domínio de desintegrina e metaloproteínase 12 (ADAM 12), CG- β livre, inibinaA, ativação A, PP13, fator de crescimento placentário (PIGF) e PAPP-A— no primeiro trimestre identificaram 55-75% dos pacientes com pré-eclâmpsia precoce (parto <34 semanas) e 30-40% de todos os pacientes com pré-eclâmpsia, com uma taxa falso-positiva de 10% (CHAIWORA-PONOSA et al., 2014).

Diante do exposto, foi evidenciado em Duhig (2018) que a administração precoce de aspirina profilática em mulheres de alto risco antes das 16 semanas de gestação parece reduzir o risco de pré-eclâmpsia em 17%. Além disso, há redução de risco relativo de 8% do nascimento prematuro e redução de 14% no óbito fetal e neonatal. As mulheres de alto risco devem ser informadas sobre a importância do tratamento e avaliadas nas visitas de pré-natal (POON et al., 2019).

Por fim, é evidenciado que a PE é um importante problema de saúde pública, devido não apenas às complicações de curto prazo que ameaçam a vida tanto para a mãe quanto para a criança, mas também o aumento do risco a longo prazo de doenças cardiovasculares e doença renal crônica mais tarde na vida (GÓMEZ et al., 2020). Dessa forma, se a PE é um fator de risco independente que compromete a saúde futura da mãe e da prole, estratégias para modular a liberação e exposição a fatores patogênicos derivados da placenta malperfusada durante a PE podem ser dadas para evitar riscos à saúde a longo prazo para mãe e filhos (GARRETT et al., 2018).

Conclusão

Com base nos artigos, conclui-se que a pré-eclâmpsia tem um efeito negativo geral a curto e a longo prazo, tanto para a mãe, quanto para o feto. A PE aumenta o risco de adquirir futuras doenças cardiovasculares, renais, hepáticas e cerebrovasculares. Compreender a relação entre a PE e as doenças que poderão ser adquiridas permitirá intervenções precoces ou então retardar o aparecimento de eventos adversos.

Para tal finalidade é importante destacar a importância dos biomarcadores, já que esses têm demonstrado um papel promissor para a previsão e diagnóstico da PE. No entanto, outros estudos são essenciais para melhorar essa triagem e identificar as mulheres em risco de apresentar tal patologia. Diante disso, essa revisão destaca a importância

de uma atenção maior por parte da saúde, oferecendo um pré-natal e pós-natal de qualidade. Juntamente, com uma triagem precoce e uso de profilaxia para diminuir as consequências mais graves dessa patologia.

Referências Bibliográficas

*AMARAL, L. M.; CUNNINGHAM, M. W. JR.; CORNELIUS, D. C.; LAMARCA, B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. **Vasc Health Risk Manag**, v.15, n.11, p.403-15, 2015.

AYE C. Y. L.; LEWANDOWSKI A. J.; LAMATA P.; UPTON R.; DAVIS E.; OHUMA E. O.; KENWORTHY Y.; BOARDMAN H.; FROST A. L.; ADWANI S.; MCCORMICK K.; LEESON P. Prenatal and postnatal cardiac development in offspring of hypertensive pregnancies. **J am heart assoc**, v.9, n.9, e014586, 2020.

BROUWERS L.; VAN DER MEIDEN-VAN ROEST A. J.; SAVELKOUL C.; VOGELVANG T. E.; LELY A. T.; FRANX A.; VAN RIJN B. B. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. **BJOG**, v.125, n.13, p.1642-1654, 2018.

*CHAIWORAPONGSA T.; CHAEMSAITHONG P.; KORZENIEWSKI S. J.; YEO L.; ROMERO R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. **Nat Rev Nephrol**, v.10, n.9, p.531-540, 2014.

*DAVIS E. F.; NEWTON L.; LEWANDOWSKI A. J.; LAZDAM M.; KELLY B. A.; KYRIAKOU T.; LEESON P. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. **Clin Sci (Lond)**, v.123, n.2, p.52-72, 2012.

*DUHIG K.; VANDERMOLEN B.; SHENNAN A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. **F1000Res**, v.7, p.242, 2018.

FOX R.; KITT J.; LEESON P.; AYE C. Y. L.; LEWANDOWSKI A. J. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. **J Clin Med**, v.8, n.10, p.1625, 2019.

*FROST A. L.; SURIANO K.; AYE C. Y. L.; LEESON P.; LEWANDOWSKI A. J. The Immediate and Long-Term Impact of Preeclampsia on Offspring Vascular and Cardiac Physiology in the Preterm Infant. **Front Pediatr**, v.9, p.2296-2360, 2021.

*GARRETT N.; POMBO J.; UMPIERREZ M.; CLARK J. E.; SIMMONS M.; GIRARDI G. Pravasta-

tin therapy during preeclampsia prevents long-term adverse health effects in mice. **JCI Insight**, v.3, n.8, e120147, 2018.

*GÓMEZ, T. G.; MARCO, N. C.; CORDEIRO, T., SIMÓN, C. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. **AJOG**, v.226, n.2, p.886-894, 2020.

*KARATZA A. A.; DIMITRIOU G. Preeclampsia Emerging as a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Offspring. **Curr Pediatr Rev**, v.16, n.3, p.194-199, 2020.

KVEHAUGEN A. S.; DECHEND R.; RAMSTAD H. B.; TROISI R.; FUGELSETH D.; STAFF A. C. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. **Hypertension**, v.58, n.1, p.63-69, 2011.

*LU H. Q.; HU R. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism. **AJP Rep**, v.9, n.3, p.275-291, 2019.

*MÉHATS, C.; MIRALLES F.; VAIMAN, D. Nouveaux regards sur la prééclampsie. **Med Sci (Paris)**, v. 33, n.12, p.1079-1088, 2017.

*PANKIEWICZ K.; SZCZERBA E.; MACIEJEWSKI T.; FIJAŁKOWSKA A. Non-obstetric complications in preeclampsia. **Prz Menopauzalny**, v.18, n.2, p.99-109, 2019.

*POON L. C.; SHENNAN A.; HYETT J. A.; KAPUR A.; HADAR E.; DIVAKAR H.; MCAULIFFE F.; DA SILVA COSTA F.; VON DADELSZEN P.; MCINTYRE H. D.; KIHARA A. B.; DI RENZO G. C.; ROMERO R.; D'ALTON M.; BERGHELLA V.; NICOLAIDES K. H.; HOD M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **Int J Gynaecol Obstet**, v.145, n.1, p.1-33, 2019.

TONG W.; GIUSSANI D. A. Preeclampsia link to gestational hypoxia. **J Dev Orig Health Dis**, v.10, n.3, p.322-333, 2019.

WOJCZAKOWSKI W.; KIMBER-TROJNAR Ż.; DZIWIŚ F.; SŁODZIŃSKA M.; SŁODZIŃSKI H.; LESZCZYŃSKA-GORZELAK B. Preeclampsia and Cardiovascular Risk for Offspring. **J Clin Med**, v.10, n.14, p.3154, 2021.