



## EVIDÊNCIAS DO TRATAMENTO E DA PROFILAXIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا NA GESTAÇÃO

Antonio Walberto Oliveira Gonçalves<sup>1</sup>, Micheli Poliana Beltramin de Castro<sup>2</sup>, Thaynara Fernandes Camargo<sup>3</sup>, Glauco Martins da Silva<sup>4</sup>, Clévia Maria de Sousa<sup>5</sup>, Ronierisson de Lima Sarah<sup>6</sup>, Isau Flávio Coutinho Pereira<sup>7</sup>, Rair Magalhães Sarah<sup>8</sup>, Nailson Pereira de Mesquita<sup>9</sup>, Rayza do Vale Lima<sup>10</sup>, Ana Caroline Martins da Silva<sup>11</sup>, Priscila Barbosa Lima<sup>12</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p402-422>

Artigo recebido em 13 de Agosto e publicado em 03 de Outubro

### RESUMO

**Introdução:** A pré-eclâmpسيا é uma doença multifatorial e multissistêmica específica da gestação. É classicamente diagnosticada pela presença de hipertensão arterial associada à proteinúria manifestada em gestante previamente normotensa após a 20ª semana de gestação. **Objetivo:** Reunir as evidências atualizadas acerca do tratamento e da profilaxia da pré-eclâmpسيا. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, com abordagem qualitativa, descritiva, exploratória e explicativa. Além disso, pelo fato de ser uma revisão de literatura, possui também, uma abordagem bibliográfica. Como trata-se de uma revisão de literatura, foi realizada uma busca nas bases de dados do Google Acadêmico e PubMed, entre os anos de 2018 a 2024, por meio das seguintes palavras chaves: “pré-eclâmpسيا”, “eclâmpسيا”, “prevenção”, “tratamento” combinados com o operador AND e OR. **Resultados e Discussão:** Ao realizar pesquisas no *PubMed*, a busca registrou 171 artigos, dos quais 158 foram excluídos com base no título e no resumo, já no Google Acadêmico, foram registrados 130 publicações, sendo excluídas 123 com base no mesmo critério, além do mais, apresentavam fuga ao tema e/ou abordavam uma perspectiva diferente da projetada pelo trabalho. Portanto, 20 estudos satisfizeram a proposta da presente revisão. O manejo é baseado em princípios gerais, no tratamento clínico não farmacológico e farmacológico de situações graves ou não graves com ênfase na pré-eclâmpسيا, eclâmpسيا e crise hipertensiva. A prevenção da pré-eclâmpسيا é a melhor forma de evitar desfechos desfavoráveis na gestação. A aspirina é universalmente recomendada para mulheres de alto risco para reduzir o risco de pré-eclâmpسيا. A dose recomendada e a idade gestacional no início variam. Sulfato de magnésio é o medicamento de primeira

escolha, que visa interromper as convulsões de eclâmpsia e prevenir a recorrência de convulsões e complicações, enquanto anti-hipertensivos são para o controle adequado da pressão arterial com o intuito de reduzir efetivamente o risco de mortes ou complicações agudas e resultados ruins da gravidez. A parte mais urgente do tratamento é o procedimento de salvamento de vidas. **Conclusão:** A pré-eclâmpsia é uma condição grave, que pode acometer as gestantes na 20ª semana de gestação, por isso, o pré-natal acompanhado com o médico é fundamental, sobretudo, se for gestante de alto risco, sendo necessário, referenciamento ao médico obstetra.

**Palavras-chave:** Pré-eclâmpsia. Eclâmpsia. Prevenção. Tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Preeclampsia is a multifactorial and multisystemic disease specific to pregnancy. It is classically diagnosed by the presence of arterial hypertension associated with proteinuria in a previously normotensive pregnant woman after the 20th week of gestation. **Objective:** To gather updated evidence on the treatment and prophylaxis of preeclampsia. **Methodology:** This is a literature review, with a qualitative, descriptive, exploratory and explanatory approach. In addition, because it is a literature review, it also has a bibliographic approach. As this is a literature review, a search was carried out in the Google Scholar and PubMed databases, between the years 2018 to 2024, using the following keywords: “preeclampsia”, “eclampsia”, “prevention”, “treatment” combined with the AND and OR operators. **Results and Discussion:** When conducting searches in PubMed, the search registered 171 articles, of which 158 were excluded based on the title and abstract, while in Google Scholar, 130 publications were registered, of which 123 were excluded based on the same criteria, in addition, they presented deviations from the topic and/or addressed a perspective different from that projected by the work. Therefore, 20 studies satisfied the proposal of the present review. Management is based on general principles, on the non-pharmacological and pharmacological clinical treatment of serious or non-serious situations with emphasis on pre-eclampsia, eclampsia and hypertensive crisis. Prevention of pre-eclampsia is the best way to avoid unfavorable outcomes during pregnancy. Aspirin is universally recommended for high-risk women to reduce the risk of pre-eclampsia. The recommended dose and gestational age at onset vary. Magnesium sulfate is the first-choice medication, which aims to stop eclampsia seizures and prevent recurrence of seizures and complications, while antihypertensives are for adequate control of blood pressure in order to effectively reduce the risk of death or acute complications and poor pregnancy outcomes. The most urgent part of the treatment is the life-saving procedure. **Conclusion:** Preeclampsia is a serious condition that can affect pregnant women in the 20th week of pregnancy, therefore, prenatal care accompanied by a doctor is essential, especially if the pregnancy is high-risk, and referral to an obstetrician is necessary.

**Keywords:** Preeclampsia. Eclampsia. Prevention. Treatment.



**Instituição afiliada** – 1- Centro Universitário Uninovafapi; 2 – Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos S.A (Itpac – Cruzeiro do Sul); 3 - Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos S.A (Itpac – Porto Nacional); 4 - Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos S.A (Itpac – Cruzeiro do Sul); 5 – Faculdade de Ensino Superior da Amazônia; 6 - Faculdade São Lucas; 7 – Centro Universitário Uninovafapi; 8 - Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos S.A (Itpac – Cruzeiro do Sul); 9 – Centro Universitário Uninovafapi; 10 - Centro Universitário Uninovafapi; 11 – Universidade Federal do Acre; 12 - Centro Universitário Uninovafapi.

**Autor correspondente:** Antonio Walberto Oliveira Gonçalves email: [walbertoantoio2015@gmail.com](mailto:walbertoantoio2015@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpسيا é uma doença caracterizada por hipertensão associada a proteinúria, que acomete gestantes previamente normotensas após a 20ª semana de gestação ou em pacientes com lesão de órgão-alvo na ausência de proteinúria. Nesse contexto, como é uma doença de caráter multissistêmico, pode ter várias complicações, dentre elas, o acidente vascular cerebral hemorrágico, hemólise, elevação das enzimas hepáticas e síndrome da baixa contagem de plaquetas (HELLP), insuficiência renal, edema pulmonar e morte (Peraçoli *et al.*, 2019).

Já a eclâmpسيا se caracteriza por convulsões tônico-clônica generalizadas ou até mesmo o coma, em gestantes com pré-eclâmpسيا, sendo uma das complicações mais graves da doença. No mundo, é uma das doenças responsáveis pela morbimortalidade na gestação, tanto materna, quanto perinatal, e afeta de 2 a 8% das gestações (Ives *et al.*, 2020).

Ademais, como fatores de risco acerca da pré-eclâmpسيا, a obesidade (IMC>30) e o diabetes aumentam o risco em 3,5 vezes. Somada a hipertensão crônica, apnéia obstrutiva do sono, idade materna acima de 35 anos, doença renal crônica, diabetes pré-gestacional, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípídica, artrite reumatóide, nuliparidade, multifetal gestações, hidropisia fetal, molas hidatiformes e tecnologias de reprodução assistida também estão associadas com pré-eclâmpسيا (Filipek; Jurewicz, 2018).

Assim, nos casos de pré-eclâmpسيا, a única forma de curar é por meio do parto, o que por vezes, pode ser acompanhado de um parto prematuro iatrogênico, por isso, a prevenção da pré-eclâmpسيا é uma das formas de evitar tais desfechos. Sob essa ótica, a medicina está sob constante evolução, a fim de melhorar a terapêutica das doenças. Portanto, esses avanços incluem alguns fármacos, como os anticorpos antidigoxina, antitrombina, relaxina, inibidores da bomba de prótons, inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A redutase (Ma'ayeh; Costantine, 2020).

Com vistas a prevenção, algumas medidas são adotadas como a prevenção dos fatores de risco mutáveis e o uso de aspirina, estatinas, metformina e cálcio. Dessa forma, este estudo possui como objetivo, reunir as evidências atualizadas acerca do tratamento e da profilaxia da pré-eclâmpسيا.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, com abordagem qualitativa, descritiva, exploratória e explicativa. Além disso, pelo fato de ser uma revisão de literatura, possui também, uma abordagem bibliográfica.

Como trata-se de uma revisão de literatura, foi realizada uma busca nas bases de dados do Google Acadêmico e PubMed, entre os anos de 2018 a 2024, por meio das seguintes palavras chaves: “pré-eclâmpسيا”, “eclâmpسيا”, “ prevenção”, “tratamento” combinados com o operador AND e OR.

Desse modo, foram incluídas publicações em inglês e português, que estavam disponíveis na íntegra e compreendidas entre os últimos 7 anos. Como fatores de exclusão, não foram mencionados no estudo artigos que apresentam fuga ao tema ou apresentaram duplicidade em mais de uma base de dados.

Vale acrescentar também, que as publicações citadas fora desse período foram julgadas relevantes para desenvolver a temática e assim, responder ao objetivo do estudo.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Fisiopatologia da Pré-eclâmpسيا

Depois que ocorre a fecundação, ocorre o processo de nidação, que se caracteriza pela implantação do embrião no endométrio, desse modo, na implantação normal, os trofoblastos invadem o endométrio decidualizado, o que leva a remodelação da artéria espiral e a obliteração da túnica média das artérias espirais, o que aumenta o fluxo sanguíneo para a placenta (Rahnemaei; Fashami; Abdi *et al.*, 2020).

Contudo, na pré-eclâmpسيا, ocorre uma invasão trofoblástica inadequada e com isso, a remodelação incompleta da artéria espiral que desencadeia uma isquemia placentária e uma consequente elevação da angiogênese e dos marcadores - tirosina quinase-1 solúvel do tipo fms (sFlt-1) e a endoglinina solúvel (sEng) (Duley *et al.*, 2019).

sFlt-1 liga-se e diminui os níveis de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e fator de crescimento placentário, que são importantes mediadores das

células endoteliais, especialmente no endotélio fenestrado (cérebro, fígado, glomérulos). sEng é um co-receptor de superfície celular que se liga e diminui os níveis do fator de crescimento transformador (TGF) - que normalmente induz a migração e a proliferação das células endoteliais (Peraçoli *et al.*, 2019).

Nesse contexto, tanto a sFlt-1 quanto a sEng causam vasoconstrição e hipertensão materna, com o intuito de melhorar a perfusão placentária.

### 3.2 Classificação das síndromes hipertensivas na gestação

Existem 4 formas clínicas da pré-eclâmpsia, dentre elas, a hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica.

#### 3.2.1 Hipertensão arterial crônica

É caracterizada a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) reportada pela gestante ou identificada antes de 20 semanas de gestação. Contudo, como às vezes não há um costume em aferir a pressão antes da gestação, portanto, pode-se considerar HAS crônica quando é constatada no 1º trimestre da gestação ou no máximo até a 20ª semana (Martin *et al.*, 2020).

#### 3.2.2 Pré-eclâmpsia

O quadro de pré-eclâmpsia, caracteriza-se por uma HAS depois da 20ª semana de gestação associada a uma proteinúria significativa. Contudo, pode-se diagnosticar a doença, mesmo na ausência de proteinúria, se houver HAS e acometimento sistêmico, como disfunção hepática, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, trombocitopenia, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia ou ainda, se houver sinais de comprometimento placentário, como a restrição de crescimento do feto ou alterações dopplervelocimétricas (Febrasgo, 2017).

### 3.2.3 Pré-eclâmpسيا sobreposta à hipertensão arterial crônica

Ocorre após a 20<sup>a</sup> semana de gestação pela presença ou piora da proteinúria na primeira metade da gravidez, em cerca de 3 vezes o valor inicial, ou ainda, quando a paciente já é hipertensa, e na gestação, necessita de associação de medicações para o controle da pressão ou na ocorrência de disfunção de órgãos-alvo (Lu *et al.*, 2018).

### 3.2.4 Hipertensão gestacional

Caracteriza-se por hipertensão gestacional, a hipertensão arterial, em gestante previamente normotensa, porém sem proteinúria ou manifestação de outros sinais/sintomas relacionados à pré-eclâmpسيا. Essa forma de hipertensão deve desaparecer até 12 semanas após o parto (Honigberg *et al.*, 2023).

Assim, diante da persistência dos níveis pressóricos elevados, deve ser reclassificada como hipertensão arterial crônica, que foi mascarada pelas alterações fisiológicas da primeira metade da gestação (Toledo, 2020).

Nesses casos de hipertensão gestacional é importante estar atento, pois cerca de 25% das mulheres podem evoluir para pré-eclâmpسيا (Honigberg *et al.*, 2023).

## 3.3 Manejo da pré-eclâmpسيا

### 3.3.1 Tratamento não-farmacológico

Recomenda-se dieta normal, sem restrição de sal, uma vez que não há evidências para se preconizar essa conduta no auxílio do controle pressórico ou na prevenção de desfechos adversos. Admite-se ainda que a restrição na ingestão de sódio possa reduzir o volume intravascular (Peraçoli *et al.*, 2020).

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

evidências para se recomendar o repouso absoluto das pacientes com pré-eclâmpسيا (Campos *et al.*, 2023).

Recomenda-se a internação assim que haja forte suspeita ou confirmação do diagnóstico de pré-eclâmpسيا, para que se possam avaliar adequadamente as condições materno-fetais, introduzir/adequar as doses de anti-hipertensivos e orientar paciente e familiares sobre o problema em questão, os riscos e os tipos de complicações (Sousa *et al.*, 2021).

### 3.3.2 Tratamento farmacológico

A metildopa é um dos anti-hipertensivos mais usados para o controle da pré-eclâmpسيا, um simpatolítico de ação central  $\alpha_2$ -agonistas, que inibe o sistema simpático controlando a liberação de norepinefrina dos neurônios (Toledo, 2020).

Ademais, o vasodilatador periférico é outra classe de medicamento muito usado para redução da pressão arterial, como por exemplo, a hidralazina, que atua reduzindo os níveis de VEGF na cultura de células endoteliais da veia umbilical humana, impactando de forma negativa no processo de angiogênese, migração e proliferação celular. Somado, acrescenta que tanto a metildopa quanto a hidralazina estão relacionadas a regulação do sFlt1, reduzindo a produção de sFlt1 e aumentando a integração de células trofoblásticas nas células endoteliais em ambiente pré-eclâmptico (grande quantidade de fator TNF $\alpha$ ) (Sakowicz *et al.*, 2023).

Além disso, os bloqueadores de canais de cálcio, na figura do nifedipino e anlodipino, também indicado como tratamento de primeira linha para o tratamento de pré-eclâmpسيا, apresenta benefícios na regulação da pressão arterial, haja vista que, do mesmo modo que a hidralazina, reduz os níveis de radicais livres e inibe a expressão de alguns compostos, como metaloproteinase 13 (MMP13), IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$  e ciclooxigenase 2 (COX-2) (Prado *et al.*, 2023).

Os  $\beta$ -bloqueadores representam a terceira droga para associação de medicamentos para controle pressórico ou no caso de impossibilidade de uso das drogas de primeira escolha. Os  $\beta$ -bloqueadores de maior experiência clínica são o labetalol e o pindolol. Entretanto, o primeiro não está liberado para uso no Brasil e o segundo foi recentemente retirado do mercado (Febrasgo, 2019).

Contudo, vale destacar que embora os anti-hipertensivos sejam eficazes em reduzir a pressão arterial, melhorar a inflamação e o estresse oxidativo, a única via para a cura da pré-eclâmpsia é o parto, que de modo geral é prematuro.

Nas crises hipertensivas em gestantes, os anti-hipertensivos mais usados de primeira linha, de acordo com a Febrasgo (2019) são a hidralazina, nifedipino e o nitroprussiato de sódio, cada um com suas ressalvas. O sulfato de magnésio passou a ser a droga de escolha para o tratamento da iminência de eclâmpsia e da eclâmpsia. É importante salientar, que o nitroprussiato de sódio pode desencadear intoxicação fetal por cianeto. Entretanto, não há evidências que suportem o risco fetal, principalmente nos casos de utilização por curto período de tempo (6-12h).

O nitroprussiato é recomendado especialmente para gestantes com edema agudo de pulmão associado a comprometimento funcional cardíaco, por exercer importantes benefícios tanto na pós-carga quanto na pré-carga (Lu *et al.*, 2018).

Alguns cuidados são necessários no controle da hipertensão arterial grave, com o intuito de evitar acidente vascular cerebral e infante materno e reduzir de forma demasiada a perfusão uteroplacentária, dentre eles, manter a pressão arterial dentro do parâmetro desejado, PA sistólica entre 140 e 150 mmHg e PA diastólica entre 90 e 100 mmHg, ou seja, reduzir a PA em 15% a 25%. Por isso, após atingir a PA desejada, opta-se por uso de medicações de manutenção via oral (Peraçoli *et al.*, 2020).

Acrescenta-se ainda que as revisões sistemáticas indicam que o uso de sulfato de magnésio é seguro, quando se trata da prevenção de convulsões recorrentes em eclâmpsia, e não causa sedação. Em recém-nascidos menores do que 32 semanas de gestação, seu uso mostrou eficaz para redução dos casos de paralisia cerebral e disfunção motora grave (Sakowicz *et al.*, 2023).

Portanto, o médico obstetra possui respaldo científico para o uso do sulfato de magnésio, haja vista que os benefícios de seu uso são maiores do que as possíveis complicações decorrentes de seu uso. Porém, assim como toda medicação, necessita de alguns cuidados no seu manejo, dentre as quais: depois da dose inicial, recomenda-se a monitorização dos parâmetros, como o reflexo patelar presente, frequência respiratória  $\geq 16$  irpm e da diurese  $\geq 25$  mL/h. Com isso, caso haja alteração de algum desses parâmetros, recomenda-se parada ou a redução da infusão da medicação para avaliar os níveis de sulfato de magnésio e a função renal,

sendo realizado gluconato de cálcio nos casos de intoxicação pelo magnésio (Hurrell *et al.*, 2020).

Após as medidas iniciais, e identificar que a pré-eclâmpsia não possui sinais de deterioração clínica ou laboratorial, a conduta é expectante somente até as 37 semanas. Nesse contexto, se a pré-eclâmpsia for diagnosticada a termo, recomenda-se a resolução da gestação, minimizando os riscos maternos e fetais, com a combinação da cardiocografia e da dopplervelocimetria, para avaliar biofísica e a hemodinâmica, respectivamente (Sakowicz *et al.*, 2023).

Porém, se a pré-eclâmpsia apresentar sintomas de deterioração clínica ou laboratorial, a via de tratamento é o parto. Nesse contexto, dentre os sinais e sintomas de deterioração, incluem-se a Síndrome HELLP, eclâmpsia, deslocamento prematuro da placenta, hipertensão refratária ao tratamento com três drogas anti-hipertensivas, edema agudo de pulmão, alterações laboratoriais (trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas), insuficiência renal e alteração na vitalidade fetal (Prado *et al.*, 2023).

Já nos casos em que a idade gestacional for inferior a 24 semanas, a resolução da gestação está indicada somente se houver sinais de deterioração clínica, mantendo o suporte clínico necessário e realizar a cardiocografia e o dopplervelocimetria. Vale destacar ainda que, dependendo do tipo de serviço, pode lançar mão da corticoterapia para a maturação pulmonar fetal, que pode ser com betametasona ou dexametasona, além do uso de sulfato de magnésio para neuroproteção fetal, entre 24 a 32 semanas (Hurrell *et al.*, 2020).

### 3.4 Profilaxia da pré-eclâmpsia

Considerando os fatores de risco associados à pré-eclâmpsia, considera-se prudente intervir nas pacientes que possuem chances de desenvolverem tal patologia. Dessa forma, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (2019) apontam que o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e a suplementação de cálcio, podem ajudar na redução dos riscos de desenvolver pré-eclâmpsia.

Sob esse viés, o AAS é recomendado na dose de 100 a 150 mg por dia, durante a noite, podendo iniciar em torno de 12 semanas, embora não haja risco o uso antes disso. Ademais, acrescentam que pode ser usado até o final da gestação,

contudo, é racional suspender o uso após a 36ª semana, já que permite a renovação das plaquetas com plena capacidade funcional para atender as demandas do parto (Febrasgo, 2019).

Nesse contexto, em um estudo de meta-análise, foi constatado que a aspirina é mais eficaz quando iniciada antes das 16 semanas da gestação, além disso, relata que doses abaixo de 100 mg não são tão benéficas (Colafella, 2019).

Com relação a suplementação de cálcio, identificou-se em uma revisão sistemática resultados bastante positivos, como a redução em 55% no risco de pré-eclâmpsia nas mulheres que realizaram a suplementação, sobretudo, em mulheres que possuem deficiência de cálcio. Assim, todas as mulheres precisam ser orientadas a ter uma dieta rica em cálcio, sobretudo aquelas com risco de pré-eclâmpsia ou dieta pobre em cálcio (Brownfoot; Rolnik, 2024).

Tanto é verdade que, em um estudo randomizado, feito por Hofmeyr *et al.*, (2018), no qual avaliou a suplementação de cálcio 500 mg por dia em 2334 mulheres de alto risco de pré-eclâmpsia, evidenciou-se que 2234 mulheres reduziram o risco de pré-eclâmpsia, representando 95,71% de pacientes que tiveram êxito na suplementação.

Somado a isso, o sulfato de magnésio é uma medicação que também deve ser incluída nesse viés, sendo utilizada nas pacientes com iminência de eclâmpsia, pré-eclâmpsia com sinais de gravidade, pacientes com PA de difícil controle e síndrome HELLP (Hurrell *et al.*, 2020).

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar pesquisas no *PubMed*, a busca registrou 171 artigos, dos quais 158 foram excluídos com base no título e no resumo, já no Google Acadêmico, foram registrados 130 publicações, sendo excluídas 123 com base no mesmo critério, além do mais, apresentavam fuga ao tema e/ou abordavam uma perspectiva diferente da projetada pelo trabalho. Portanto, 20 estudos satisfizeram a proposta da presente revisão.

Tabela 1 – Distribuição dos artigos de acordo com autores/na, título, local de publicação e o objetivo de cada trabalho.

Autor(es) /Ano	Título	Objetivo
BROWNFOOT, F.; ROLNIK, D. L (2024)	Prevention of preeclampsia	Explorar as intervenções mais bem estudadas e potenciais novos tratamentos para prevenir a pré-eclâmpsia.
CAMPOS, N. L. R. et al., (2023)	Percalços na detecção precoce da pré-eclâmpsia durante pré-natal na Atenção Primária à Saúde	Identificar fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da Pré-eclâmpsia no sentido de identificar precocemente gestantes com risco para a doença na atenção primária de saúde
COLAFELLA, K. M. M. et al., (2020)	Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition?	Revisar como (inibição da COX-1 versus COX-2) e quando (prevenção versus tratamento) a terapia com aspirina pode interferir nos mecanismos implicados na patogênese da pré-eclâmpsia.
DULEY, L. et al., (2019)	Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications.	Avaliar a eficácia e a segurança de agentes antiplaquetários, como aspirina e dipiridamol, quando administrados a mulheres com risco de desenvolver pré-eclâmpsia.
FEBRASGO. (2017)	Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos	Sensibilizar os provedores de saúde sobre a dimensão do problema, reconhecer as

		especificidades locais e adotar intervenções baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis de forma a resultar em estratégias de prevenção, detecção precoce da afecção e redução de danos maternos e perinatais.
FILIPEK, A.; JUREWICZ, E. (2018)	Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women].	Coletar os dados mais recentes da literatura sobre as causas, sintomas e métodos de diagnóstico e prevenção da pré-eclâmpsia.
HONIGBERG, M. C. <i>et al.</i> , (2023)	Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension.	Testar a associação de variantes de sequência de DNA materno com pré-eclâmpsia em 20.064 casos e 703.117 indivíduos de controle e com hipertensão gestacional em 11.027 casos e 412.788 indivíduos de controle em coortes de descoberta e acompanhamento usando meta-análise multiancestral.
HOFMEYR, G. J. <i>et al.</i> , (2018)	Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems	Avaliar os efeitos da suplementação de cálcio durante a gravidez nos distúrbios hipertensivos da gravidez e nos resultados maternos e infantis relacionados.
HURRELL, A. <i>et al.</i> , (2020)	Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia.	Resumir os desenvolvimentos recentes no campo da pesquisa sobre pré-eclâmpsia, avaliar o impacto no atendimento clínico de mulheres em risco ou com suspeita ou confirmação de pré-eclâmpsia.
LU, Y. <i>et al.</i> , (2018)	The management of hypertension in women planning for pregnancy.	Resumir as diretrizes e tratamentos existentes para o tratamento pré-gestacional da hipertensão.
IVES, C. W. <i>et al.</i> (2020)	Pre-eclampsia- Pathophysiology and	Examinar de forma abrangente a patogênese da pré-eclâmpsia

	Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review.	com foco específico nos mecanismos subjacentes às características clínicas
MA'AYEH, M.; CONSTANTINE, M. M. (2020)	Prevention of preeclampsia.	Concentrar os principais agentes terapêuticos avaliados ou em uso para prevenção da pré-eclâmpsia.
MARTIN, J. F. V. <i>et al.</i> , (2020).	Posicionamento Brasileiro de Emergências Hipertensivas.	Descrever as maneiras de abordagem das síndromes hipertensivas na gestação.
PERAÇOLI, J. C. <i>et al.</i> (2019)	Pre-eclâmpsia/Eclâmpsia.	Explorar a etiologia ainda desconhecida, aspectos atuais da fisiopatologia e do diagnóstico, a abordagem da predição da doença, seus desfechos adversos e prevenção.
PERAÇOLI, J. C. <i>et al.</i> , (2020)	Pré-eclâmpsia/eclâmpsia	
PRADO, C. A. P. <i>et al.</i> , (2023).	Diretriz clínica para prevenção, diagnóstico e manejo de síndromes hipertensivas na gestação	Definir os critérios diagnósticos das síndromes hipertensivas na gestação (hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta, eclâmpsia e síndrome HELLP) e apresentar um plano de cuidado para o tratamento e prevenção, tendo como referencial teórico a execução de pacotes assistenciais (Bundles), no contexto da atenção primária, secundária e terciária da saúde.
RAHNEMAEI, F. A.; FASHAMI, M. A.; ABDI, F. <i>et al.</i> (2020).	Factors effective in the prevention of Preeclampsia:A systematic review.	Estudar sistematicamente os fatores eficazes na prevenção da pré-eclâmpsia.
SAKOWICZ, A. <i>et al.</i> , (2023)	New Ideas for the Prevention and Treatment of Preeclampsia and	Analisar o estado atual do conhecimento sobre terapias que foram propostas para a

	Their Molecular Inspirations.	prevenção e tratamento da pré-eclâmpسيا, mas ainda não foram oficialmente recomendadas por sociedades de obstetrícia e ginecologia.
SOUSA, V. P. <i>et al.</i> , (2021)	Atenção farmacêutica à gestantes portadoras de pré-eclâmpسيا	Abordar o desenvolvimento da pré-eclâmpسيا na gestação e o papel do farmacêutico na atenção farmacêutica que são de extrema importância na tentativa de buscar melhores resultados farmacológicos e resultados favoráveis na pré-eclâmpسيا, mostrando o alto índice da pré-eclâmpسيا na gravidez e suas complicações.
TOLEDO, L. L. (2020).	Marcadores clínicos e laboratoriais como preditores de eventos adversos maternos e neonatais em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpسيا precoce com critérios de gravidade	Avaliar um marcador clínico e alguns marcadores laboratoriais como potenciais preditores de desfechos adversos em mulheres portadoras de PE precoce com critérios de gravidade.

Fonte: Gonçalves, A. W. O. *et al.*, (2024).

Brownfoot & Rolnik (2024) e Colafella *et al.*, (2020) relatam que de uma série de estudos, a aspirina e o cálcio foram bastante eficazes na prevenção de pré-eclâmpسيا de alto risco. Em consonância com isso, Duley *et al.*, (2019) e Campos *et al.*, (2023), acrescenta que as doses de ácido acetilsalicílico (AAS) recomendadas para tal prática, são de 100 a 150 mg por dia, durante a noite.

A Febrasgo (2017) relata que em um estudo incluindo 15.206 gestantes, o uso do cálcio, reduziu o risco de pré-eclâmpسيا e de hipertensão, sobretudo em gestantes de alto risco e com dieta pobre em cálcio. Por isso, recomenda-se o uso de cálcio (1g/dia) a partir da 12ª semana de gestação e somente para gestantes de alto risco para desenvolvimento de pré-eclâmpسيا, especialmente àquelas com dieta pobre em cálcio.

Filipek; Jurewicz, (2018) e (Honigberg *et al.*, 2023) apontam que a patogênese da pré-eclâmpسيا necessita de mais estudos para ser totalmente elucidada. Porém, o desenvolvimento da doença pode estar associado a isquemia

placentária e a liberação de fatores antiangiogênicos na corrente sanguínea da mãe. Assim, ocorre o estreitamento das arteríolas e até mesmo necrose.

Além disso, a patogênese da pré-eclâmpsia pode ser influenciada por fatores de risco maternos e formação anormal da placenta e, conseqüentemente, sua hipóxia, inflamação e formação de coágulos sanguíneos (coagulação excessiva). Pesquisas indicam que a hipóxia placentária pode ser causada por estresse oxidativo, expressão alterada de citocinas, eicosanóides ou desequilíbrio entre os níveis de fatores angiogênicos individuais (Honigberg *et al.*, 2023).

Hofmeyr *et al.*, (2018) aponta que em 12 estudos, na qual foram comparados dois grupos, o grupo que fez a suplementação com cálcio apresentou um risco médio de pressão arterial alta reduzido, em comparação com o grupo placebo. Além disso, o mesmo cenário no risco de pré-eclâmpsia, no qual 15.730 mulheres foram submetidas a 13 ensaios. Contudo, esses resultados foram melhores em mulheres com dieta com baixo teor de cálcio (10.678 mulheres) e com maior risco de pré-eclâmpsia (587 mulheres).

Hurrell *et al.*, (2020) destaca em seu estudo que as mulheres que recebem suplementos de cálcio também podem ter menos probabilidade de morrer ou ter problemas sérios relacionados à pré-eclâmpsia (evidência de baixa qualidade) e pressão alta. Bebês podem ter menos probabilidade de nascer prematuros (evidência de baixa qualidade). Porém, mais pesquisas são necessárias sobre a dosagem ideal de suplementação (Ma'ayeh; Constantine, 2020).

Além do cálcio, em um estudo de meta-análise dos fatores de risco clínico para pré-eclâmpsia, a National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda que sejam aconselhadas o uso de aspirina 75-150 mg diariamente a partir de 12 semanas de gestação até o nascimento para gestantes de alto risco ou mais de um fator de risco moderado (Hurrell *et al.*, 2020).

Rahnemaei; Fashami; Abdi *et al.*, (2020) e Peraçoli *et al.*, (2020) relatam que o único tratamento definitivo para pré-eclâmpsia é o parto. Porém, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomendam aspirina diária, para mulheres de alto risco após 12 semanas de gestação para reduzir o risco de pré-eclâmpsia.

Com relação ao tratamento, a metildopa é considerada a primeira linha para o tratamento anti-hipertensivo pré-gestacional, medicação usada desde 1960. Ademais, foi realizado um estudo de 7,5 anos com a metildopa, sendo constatado

que não houve resultados adversos de crescimento ou desenvolvimento em crianças cujas mães receberam metildopa durante a gravidez (Peraçoli *et al.*, 2020).

Somado a isso, Lu *et al.*, (2018) relata que em um ensaio clínico e randomizado, mostrou que a nifedipina controlou a hipertensão arterial crônica na gravidez. Contudo, a via de administração sublingual deve ser evitada, pelo risco de hipotensão materna súbita e sofrimento fetal. No caso da anlodipina, carece de dados de segurança para sua administração na gestação (Sakowicz *et al.*, 2023).

A hidralazina, reduz os níveis de VEGF na cultura de células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC), o que influencia negativamente o processo de angiogênese, migração e proliferação das células. A melhora nos parâmetros da pressão arterial observada em mulheres pré-eclâmpticas após a infusão de hidralazina pode ser devida à regulação das vias intracelulares dependentes de HIF-1 $\alpha$ , incluindo aquelas associadas à produção de VEGF (Sousa *et al.*, 2021).

Assim como a metildopa, a hidralazina também está implicada na regulação do sFlt1: parece reduzir a produção de sFlt1 e aumentar significativamente a integração de células trofoblásticas (ou seja, células HTR8/SVneo) nas células endoteliais em ambiente pré-eclâmptico (ou seja, rico em fator TNF $\alpha$ ) (Lu *et al.*, (2018).

Além disso, a hidralazina também parece regular a reação inflamatória; altas doses reduzem a produção de IL6 e TNF $\alpha$  em explantes placentários, bem como em células mononucleares do sangue periférico. Baixas doses estimulam a produção de IL10 em PBMCs, o que é importante para a gestação correta, e é esgotado em gestações pré-eclâmpticas (Martin *et al.*, 2020)..

Semelhante à hidralazina, acredita-se que a nifedipina reduza os níveis de espécies reativas de oxigênio e inibe a expressão de vários compostos, incluindo metaloproteinase 13 (MMP13), IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$  e ciclooxigenase 2 (COX-2). De fato, alguns estudos sugerem que a nifedipina realiza suas funções anti-inflamatórias por meio da regulação da via de ativação do NF $\kappa$ B. Foi sugerido que o fármaco inibe a fosforilação do inibidor do fator nuclear kappa B (ou seja, I $\kappa$ B $\alpha$ ), prevenindo assim a translocação de NF $\kappa$ B do citoplasma para o núcleo (Peraçoli *et al.*, 2019).

Quando presente em níveis baixos no núcleo, não é possível para NF $\kappa$ B regular seus genes alvo. Isso também pode explicar por que a suplementação de nifedipina parece reduzir a expressão das moléculas de adesão, ou seja, moléculas de adesão intracelular 1 (ICAM-1) ou selectina E (SelE) (Prado *et al.*, 2023).

Ambas as partículas estão sob o controle de NFκB e ambas são significativamente expostas nas células endoteliais nas condições de altos níveis de fatores inflamatórios (por exemplo, TNFα ou IL6) e placentários (por exemplo, sFlt1 ou sENG), bem como “detritos placentários”, ou seja, no ambiente típico da pré-eclâmpsia. Além disso, o tratamento com hidralazina beneficia pacientes com hipertensão ao melhorar a angiogênese e aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico (Toledo, 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Portanto, entende-se que o cálcio e a aspirina podem ajudar na profilaxia da pré-eclâmpsia, sobretudo, em pacientes com dieta pobre em cálcio, que possuem fatores de risco para pré-eclâmpsia. Sendo a aspirina, recomendada após as 12 semanas de gestação, numa dose de 10 a 150 mg à noite, e o cálcio após as 12 semanas, 1 grama por dia, somente para pacientes com alto risco e com dieta pobre em cálcio.

Quanto ao tratamento, identificou-se que a metildopa é a droga de primeira linha mais usada e com maior segurança na gestação. Contudo, a nifedipina e a hidralazina também podem ser usadas. Na iminência de eclâmpsia e na prevenção de convulsões, o sulfato de magnésio passou a ser a droga de escolha.

## REFERÊNCIAS

BROWNFOOT, F.; ROLNIK, D. L. Prevention of preeclampsia. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. 2024 Mar;93:102481. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102481. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38373378. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38373378/>. Acesso em: 18 de ago. de 2024.

CAMPOS, N. L. R. *et al.* Percalços na detecção precoce da pré-eclâmpsia durante pré-natal na Atenção Primária à Saúde. **Scientific Electronic Archives**, Vol. 16 (12). 2023. Disponível em:<https://sea.ufr.edu.br/index.php/SEA/article/view/1812/1902>. Acesso em: 21 de ago. de 2024.

COLAFELLA, K. M. M. *et al.* Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2020 Aug;127(2):132-141. doi: 10.1111/bcpt.13308. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31420920; PMCID: PMC7496715. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420920/>. Acesso em: 29 de ago. de 2024.

DULEY, L. *et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane Database Syst Rev.** 2019 Oct 30;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3. PMID: 31684684; PMCID: PMC6820858. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31684684/>. Acesso em: 15 de ago. de 2024.

FEBRASGO. **Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos.** - São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n. 8, 2017. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE\\_ECLAYMPSIA.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAYMPSIA.pdf). Acesso em: 16 de ago. de 2024.

FILIPEK, A.; JUREWICZ, E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. **Postepy Biochem.** 2018 Dec 29;64(4):232-229. Polish. doi: 10.18388/pb.2018\_146. PMID: 30656917. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656917/>. Acesso em: 23 de jul. de 2024.

HONIGBERG, M. C. *et al.* Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. **Nat Med.** 2023 Jun;29(6):1540-1549. doi: 10.1038/s41591-023-02374-9. Epub 2023 May 29. PMID: 37248299; PMCID: PMC10330886. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37248299/>. Acesso em: 19 de ago. de 2024.

HOFMEYR, G. J. *et al.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database Syst Rev.** 2018 Oct 1;10(10):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5. PMID: 30277579; PMCID: PMC6517256. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517256/>. Acesso em: 18 de ago. de 2024.

HURRELL, A. *et al.* Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. **Fac Rev.** 2020 Nov 16;9:10. doi: 10.12703/b/9-10. PMID: 33659942; PMCID: PMC7886065. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886065/>. Acesso em: 19 de ago. de 2024.

LU, Y. *et al.* The management of hypertension in women planning for pregnancy. **Br Med Bull.** 2018 Dec 1;128(1):75-84. doi: 10.1093/bmb/ldy035. PMID: 30371746; PMCID: PMC6289217. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371746/>. Acesso em: 19 de ago. de 2024.

IVES, C. W. *et al.* Pre-eclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. **J Am Coll Cardiol.** 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004135/>. Acesso em: 20 de jul. de 2024.

MA'AYEH, M.; CONSTANTINE, M. M. Prevention of preeclampsia. **Semin Fetal Neonatal Med.** 2020 Oct;25(5):101123. doi: 10.1016/j.siny.2020.101123. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32513597; PMCID: PMC8236336. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513597/>. Acesso em: 23 de jul. de 2024.

MARTIN, J. F. V. *et al.* Posicionamento Luso-Brasileiro de Emergências Hipertensivas. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, 114(4), 2020, 736–751. <https://doi.org/10.36660/abc.20190731>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/biblio-1147643>. Acesso em: 18 de ago. de 2024.

PERAÇOLI, J. C. *et al.* Pre-eclampsia/Eclampsia. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2019 May;41(5):318-332. English. doi: 10.1055/s-0039-1687859. Epub 2019 Jun 10. Erratum in: *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 May;41(5):e1-e2. doi: 10.1055/s-0040-1702167. PMID: 31181585. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181585/>. Acesso em: 20 de jul. de 2024.

PERAÇOLI, J. C. *et al.* **Pré-eclâmpsia/eclâmpsia** – Protocolo no. 01 - Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG), 2020. Disponível em: [https://www.cemicamp.org.br/wp-content/uploads/2022/04/PRE\\_ECLAMPSIA\\_ECLAMPSIA\\_PROTOCOLO\\_RBEHG\\_2020\\_.pdf](https://www.cemicamp.org.br/wp-content/uploads/2022/04/PRE_ECLAMPSIA_ECLAMPSIA_PROTOCOLO_RBEHG_2020_.pdf). Acesso em: 21 de ago. de 2024.

PRADO, C. A. P. *et al.* **Diretriz clínica para prevenção, diagnóstico e manejo de síndromes hipertensivas na gestação**. Projeto Todas as Mães importam, DA SBIB ALBERT EINSTEIN E MSD PARA MÃES (2023). Disponível em: <https://www.einstein.br/DocumentosAcessoLivre/DIRETRIZ-CLINICA-PARA-PREVENCAO-DIAGNOSTICO-E-MANEJO-DE-SINDROMES-HIPERTENSIVAS-NA-GESTACAO-TMI.pdf>. Acesso em: 19 de ago. de 2024.

RAHNEMAEI, F. A.; FASHAMI, M. A.; ABDI, F. *et al.* Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. **Taiwan J Obstet Gynecol**. 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002. PMID: 32127134. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127134/>. Acesso em: 18 de ago. de 2024.

SAKOWICZ, A. *et al.* New Ideas for the Prevention and Treatment of Preeclampsia and Their Molecular Inspirations. **Int J Mol Sci**. 2023 Jul 28;24(15):12100. doi: 10.3390/ijms241512100. PMID: 37569476; PMCID: PMC10418829. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37569476/>. Acesso em: 17 de ago. de 2024.

SOUSA, V. P. *et al.* Atenção farmacêutica à gestantes portadoras de pré-eclâmpsia. **Revista Saúde.com**, [S. l.], v. 17, n. 4, 2021. DOI: 10.22481/rsc.v17i4.4935. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/4935>. Acesso em: 21 ago. 2024.

TOLEDO, L. L. **Marcadores clínicos e laboratoriais como preditores de eventos adversos maternos e neonatais em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia precoce com critérios de gravidade**. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher. Belo Horizonte, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/biblio-1436322>. Acesso em: 19 de ago. de 2024.