



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

JOSÉ PAULO DE SIQUEIRA GUIDA

PRÉ-ECLÂMPsia: ENTENDER PARA APRIMORAR O CUIDADO

PREECLAMPSIA: UNDERSTANDING TO IMPROVE CARE

CAMPINAS

2017

JOSÉ PAULO DE SIQUEIRA GUIDA

PRÉ-ECLÂMPSIA: ENTENDER PARA APRIMORAR O CUIDADO

PREECLAMPSIA: UNDERSTANDING TO IMPROVE CARE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração de Saúde Materna e Perinatal.

Master's Dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology, Graduate Program the School of Medical Sciences, University of Campinas, to obtain the MSc grade in Health Science in the Concentration Area of Maternal and Perinatal Health.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO JOSÉ PAULO DE SIQUEIRA GUIDA E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3648-6159>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

G941p Guida, José Paulo de Siqueira, 1989-
Pré-eclâmpsia : entender para aprimorar o cuidado / José Paulo de Siqueira
Guida. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Maria Laura Costa do Nascimento.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Pré-eclâmpsia. 2. Prematuro. 3. Proteinúria. 4. Morbidade. 5. Morte
Materna. I. Nascimento, Maria Laura Costa do, 1979-. II. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Preeclampsia : understanding to improve care

Palavras-chave em inglês:

Pre-Eclampsia

Infant, Premature

Proteinuria

Morbidity

Maternal death

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Maria Laura Costa do Nascimento [Orientador]

Renato Passini Júnior

Leandro Gustavo de Oliveira

Data de defesa: 19-09-2017

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

JOSÉ PAULO DE SIQUEIRA GUIDA

ORIENTADOR:PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

2. PROF. DR. RENATO PASSINI JÚNIOR

3. PROF. DR.LEANDRO GUSTAVO DE OLIVEIRA

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca
examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 19/09/2017

Agradecimentos

Ao meu sempre companheiro Marcos, parceiro em absolutamente todos os momentos de alegrias, dificuldades, indecisões, dúvidas e de quem, sem a ajuda, o amor e a paciência, chegar até aqui teria sido quase impossível.

Aos meus pais, Ricardo e Maria José, por serem apoiadores desde a primeira hora em todos os meus passos e por estarem por perto sempre, assim como meus irmãos, Henrique e Gabriella.

Aos meus avós, Paulo e Iná; ele, o meu sempre maior torcedor, e ela o meu maior exemplo do que é ser resiliente.

À minha orientadora, a Profa. Dra. Maria Laura Costa do Nascimento, que, da forma mais generosa possível, compartilha-me os seus conhecimentos com muito carinho e amizade, e não mede esforços para que eu possa aprimorar.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, que nos inspira e motiva, sendo um inacreditável exemplo de professor.

Às Profas. Dra. Mary Angela Parpinelli e Fernanda Garanhani Surita, que tiveram essencial participação nesta Dissertação pelas diversas manhãs de aprendizado.

Aos amigos da Red Room, especialmente a Enfermeira Carla Silveira, que me guia, me organiza e me coloca no foco.

RESUMO

Introdução: Conhecida desde primórdios da Medicina, a pré-eclâmpsia (PE) foi definida como doença a partir de 1950. Acomete aproximadamente 10% das gestações, sendo importante causa de morbidade, mortalidade e prematuridade, principalmente em países de baixa e média renda. Sua fisiopatologia ainda não é completamente esclarecida; postula-se decorrer de problemas na placentação e adaptação hemodinâmica materna, determinando doença endotelial sistêmica, responsável pelas manifestações clínicas. Mulheres acometidas por PE podem ter prejuízos a aspectos funcionais de sua vida diária, como também estão sob maior risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais. **Objetivo:** avaliar o impacto da PE em relação ao momento ideal de resolução da gravidez na doença pré-termo, a associação entre níveis de proteinúria e resultados maternos e perinatais adversos, além do impacto da doença na funcionalidade e relato da vivência/experiência pós diagnóstico de PE. **Métodos:** foram realizados 4 estudos: 1) revisão sistemática da literatura sobre o melhor momento de resolução da gravidez em mulheres acometidas por PE; 2) coorte retrospectiva avaliando os desfechos maternos e perinatais conforme a intensidade de proteinúria em mulheres acometidas por PE; 3) coorte retrospectiva das mulheres acometidas por morbidade materna grave para avaliar os impactos de diferentes morbidades (hipertensão, hemorragia e outras) na funcionalidade à partir do instrumento WHODAS 2.0; 4) relato de caso de mulher acometida por PE pré-termo e acompanhada em serviço de referência. **Resultados:** 1) Foram incluídos 10 estudos; concluiu-se que em mulheres abaixo das 34 semanas, sem sinais de gravidade, a postergação da interrupção da gravidez reduz as complicações associadas à prematuridade, sem haver piora dos desfechos maternos relacionados à progressão da doença; nas gestações entre 34-37 semanas, há uma discreta progressão para formas mais graves da pré-eclâmpsia, sem haver diferenças nos desfechos perinatais. 2) 293 mulheres foram incluídas; níveis maiores de proteinúria se associaram à instalação precoce da doença grave e parto pré-termo; a maior parte das

mulheres se manteve proteinúrica no seguimento pós-parto após 40 dias. 3) 638 mulheres incluídas; aquelas com maiores prejuízos à funcionalidade haviam sido acometidas por morbidade materna (36.8% vs 44.6%) e tinham piores valores médios do WHODAS 2.0; entre as mulheres com complicações hipertensivas, os valores de WHODAS 2.0 também foram significativamente piores em comparação àquelas não acometidas (19.9 vs 16). 4) Comunicação clara entre paciente e equipe são fundamentais para o claro entendimento do diagnóstico e potenciais implicações terapêuticas e prognósticas decorrentes deste diagnóstico. **Conclusões:** A postergação da resolução da gravidez é possível ante ao diagnóstico de PE pré-termo, após provimento adequado de informações para decisão; a proteinúria deve ser obtida para orientar o prognóstico; os distúrbios hipertensivos impactam negativamente na funcionalidade; o entendimento do diagnóstico, a partir de comunicação clara entre equipe e paciente, é fundamental para a execução do plano terapêutico.

Palavras-Chave: Pré-Eclâmpsia. Nascimento Prematuro. Eclâmpsia. Síndrome Hellp. Proteinúria. Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. Morbidade. Morte Materna.

ABSTRACT

Introduction: Known since the earliest days of Medicine, preeclampsia (PE) was defined as a disease in 1950, affecting approximately 10% of pregnancies, being an important cause of morbidity and mortality, especially in low and middle-income countries. Its pathophysiology is still not fully understood, but it is postulated as a result of problems in placentation and maternal hemodynamic adaptation, determining systemic endothelial disease, responsible for clinical manifestations. The consequences of PE can persist in both physical and functional aspects in affected women. **Objective:** to assess the impact of PE on aspects related to pregnancy and postpartum such as the ideal timing of delivery in preterm disease, the association between levels of proteinuria and adverse maternal and perinatal outcomes, as well as the impact of the disease on functionality, and the case-report of a woman's experience post-diagnosis of PE. **Methods:** Four studies were performed: 1) a systematic review of literature between January 2014 and February 2017, including studies that evaluated the best timing of delivery in women affected by PE; 2) retrospective cohort of women affected by PE between January 2009 and December 2013, evaluating maternal and perinatal outcomes according to intensity of proteinuria; 3) retrospective cohort of women with severe maternal morbidity (COMMAG secondary analysis) between July 2008 and June 2012, who assessed the impact of different morbidities (hypertension, hemorrhage and others) on functionality from the WHODAS 2.0 instrument; 4) case report of a woman affected by preterm PE. **Results:** 1) 10 studies were included, occurrence of severe PE determines the immediate interruption of pregnancy; in women at gestational age < 34 weeks, with no signs of severity, postponing the interruption of pregnancy reduces the complications associated with prematurity, without worsening of maternal outcomes related to the progression of the disease; in pregnancies between 34-37 weeks, there is a slight progression to more severe forms of preeclampsia, with no difference in perinatal outcomes. 2) 293 women were included. Increased levels of proteinuria were associated with early onset of disease and preterm delivery; severe PE was more frequent and early in the groups with higher values of

proteinuria; The majority of women remained proteinuric in the postpartum follow-up. 3) 638 women were included; those with greater impairment in functionality had been affected by maternal morbidity (36.8% vs 44.6%) and had worse mean values of WHODAS 2.0; among women with hypertensive complications, WHODAS 2.0 values were also significantly worse 19.9 vs 16). 4) Clear communication between patient and medical team are fundamental for the understanding of the diagnosis and potential therapeutic and prognostic implications resulting from it. **Conclusions:** Postponing pregnancy resolution is possible upon the diagnosis of preterm PE, after sharing information and decision; proteinuria, if possible, should be obtained, not to guide treatment, but to guide the prognosis; hypertensive disorders have a negative impact on functionality; understanding of diagnosis, based on clear communication between the team and the patient, is fundamental for adequate therapeutic plan.

Key-Words: Pre-eclampsia. Premature Birth. Eclampsia. HELLP Syndrome. Proteinuria. International Classification on Functioning, Disability and Health. Morbidity. Maternal Death.

TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Introdução

Figura 1. Esquema teórico dos fatores predisponentes para a pré-eclâmpsia no modelo de dois estágios, e os possíveis desfechos associados à doença. **24**

Tabela 1. Domínios avaliados pela ferramenta psicométrica WHODAS 2.0. **28**

Artigo 1

Figure 1. Flowchart for the selection of articles for the systematic review. **48**

Table 1: Studies included in this systematic review, with presentation of the type of study, number of participants and main findings. **49**

Table 2. How to talk with pregnant mothers and their families about the risks, benefits and uncertainties of immediate delivery versus expectant management when preterm preeclampsia is diagnosed (Adapted from Chappell, 2015). **50**

Table 3. Timing of delivery recommendations for women diagnosed with preeclampsia before 34 weeks. **52**

Table 4. Timing of delivery recommendations for women diagnosed with preeclampsia between 34 and 37 weeks. **52**

Artigo 2

Figure 1. Flowchart of women included in this study. **60**

Table 1. Demographic and obstetrical characteristics of women according to the amount of proteinuria. **61**

Table 2. Clinical manifestation, laboratorial findings and fetal ultrasonographic evaluation of women with preeclampsia, according to the amount of proteinuria. **62**

Table 3. Management of cases, pregnancy outcomes and postpartum kidney function, according to the amount of proteinuria among women **64**

with preeclampsia.

Table 4. Newborn characteristics according to the amount of proteinuria in women with preeclampsia.	65
--	-----------

Artigo 3

Figure 1. Flowchart of the distribution of women among the three groups, according to their scores on the WHODAS-36.	79
---	-----------

Table 1. WHODAS-36 total score values of percentile 10 and percentile 90 for women with Maternal Morbidity (MM) and no morbidity.	80
--	-----------

Table 2. Frequency of complications during pregnancy according to the WHODAS-36 score among three different percentile groups.	81
---	-----------

Table 3. Mean, median and standard deviation for WHODAS-36 total score among women with and without complications during pregnancy.	82
--	-----------

ABREVIATURAS E SIGLAS

AEDF – Absence of end-diastolic flow

ANC – Antenatal Care

ANOVA – Analysis of Variance

AST – Aspartate alanyl-transferase

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher / Hospital da Mulher
Professor Doutor José Aristodemo Pinotti

CEMICAMP – Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas

CEP – Comitê de Ética em Pesquisas

COMMAG – Coorte Retrospectiva de Morbidade Materna Grave

CPAV – Condição Potencialmente Ameaçadora da Vida

DHL – Dehydrogenase Lactate

DTG – Departamento de Tocoginecologia

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e
Obstetrícia

FGR – Fetal Growth Restriction

GA – Gestational Age

HELLP – Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets Syndrome

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICF - International Classification of Functioning, Disability and Health

ICU – Intensive Care Unit

IPD – Individual Patient Data

MeSH terms – Medical Subjects Headings

MgSO⁴ – Sulfato de Magnésio

mg – Miligramas

mL – Mililitros

MMG – Morbidade Materna Grave

mmHg – Milímetros de Mercúrio

MM – Maternal Mortality

MNM – Maternal Near Miss

NMM – Near Miss Materno

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PAPP – Plasmatic Associated-to-Pregnancy Protein

PE – Pré-Eclâmpsia

PICO – Patient, Intervention, Comparision, Outcome

PIGF – Placental Growth Factor

PNM – Perinatal mortality

PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

PLTC – Potentially life threatening conditions

RCF – Restrição de Crescimento Fetal

SBP – Systolic Blood Pressure

sENG – Soluble Endoglin

sFLT-1 – Soluble FMS-like tyrokinase 1

SGA - Small for gestational age

SMM – Severe Maternal Morbidity

SPE – Severe preeclampsia

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UI – Unidade internacional

UA – Umbilical Artery

UN – United Nations

Unicamp – Universidade Estadual de Campinas

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

WHO – World Health Organization

WHODAS 2.0 - World Health Organization Disability Assessment Schedule
version 2.0.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1: Aspectos Históricos.....	14
1.2: Epidemiologia e Prognóstico.....	15
1.3: Apresentação Clínica e Diagnóstico	18
1.4: Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia.....	21
1.5: Tratamento.....	25
1.6: Morbidade Materna e Funcionalidade.....	27
2. OBJETIVOS	31
2.1: Geral	31
2.2: Específicos.....	31
3. METODOLOGIA.....	32
3.1: Estudo 1 – Revisão Sistemática da Literatura.....	32
3.1.1: Desenho do Estudo	32
3.1.2: Protocolo da Revisão Sistemática	32
3.2: Estudo 2 – Estudo Observacional.....	35
3.2.1: Desenho do Estudo	35
3.2.2: Tamanho Amostral.....	35
3.2.3: Critérios de Inclusão	35
3.2.4: Critérios de Exclusão	35
3.2.5: Identificação dos Sujeitos	35
3.2.6: Variáveis e Conceitos	36
3.2.7: Coleta de Dados	38
3.2.8: Análise Estatística.....	38
3.2.8: Avaliação Ética	39

3.3: Estudo 3 – Estudo Observacional	40
3.3.1: Desenho do Estudo	40
3.3.2: Constituição da COMMAG.....	40
3.3.3: Análise Secundária	41
3.4: Estudo 4 – Relato de Caso	43
3.4.1: Desenho do Estudo	43
3.4.2: Construção do Relato de Caso	43
4. RESULTADOS	46
4.1: ARTIGO 1 - Preterm preeclampsia and timing of delivery: a systematic literature review.....	46
4.2: ARTIGO 2 - Worse Maternal and Fetal Outcomes according to increased Urinary Protein Excretion in Preeclampsia: a retrospective cohort.	57
4.3: ARTIGO 3 - The impact of hypertension, hemorrhage and other maternal morbidities on functioning in the postpartum as assessed by the WHODAS 2.0 tool.	77
4.4: ARTIGO 4 - Medical Review and Patient's Experience on Preeclampsia: Case Report.....	91
5. DISCUSSÃO GERAL	109
6. CONCLUSÕES	116
7. REFERÊNCIAS.....	117
8. ANEXOS	132
8.1 – Anexo 1: Escala de Avaliação de Incapacidades da Organização Mundial da Saúde – WHODAS 2.0	132
8.2 – Anexo 2: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas da Unicamp número 34334914.4.0000.5404.....	143
8.3 – Anexo 3: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas da Unicamp número 34401314.9.0000.5404.....	146

8.4 – Anexo 4: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas número 447/2009.....	151
8.5 – Anexo 5: Declaração de Consentimento para Publicação de Relato de Caso.....	153

1. INTRODUÇÃO

1.1: Aspectos Históricos

A ocorrência de dores de cabeça, associados a redução do nível de consciência ou convulsões, já era reconhecida, em ao menos dois trechos do livro “Prognósticos de Coan”, obra de Hipócrates que revisava o conhecimento ancestral grego sobre Medicina, como fatais. Em seu livro que versa especificamente sobre a epilepsia, “Da Doença Sagrada”, Hipócrates não faz qualquer citação a algo que possa ser entendido como o que hoje chamamos de eclâmpsia. Entretanto em seus “Aforismos”, o autor grego determina como fatal para a mulher grávida ser acometida por qualquer doença aguda¹.

Durante grande parte da história da Medicina, as convulsões que acometiam gestantes foram entendidas como uma manifestação de epilepsia. Apenas em 1739, François Boissier de Sauvages de Lacroix, um médico francês, estabeleceu que quadros convulsivos agudos, em pacientes sem história prévia de epilepsia ou convulsões recorrentes, deveriam ser denominados eclâmpsia¹. A ocorrência de convulsões em gestantes ou parturientes já havia sido descrita por um dos pais da Obstetrícia moderna, o também francês François Mauriceau, no seu livro *Traité des Maladies des Femmes Grosses et Accouchées*. Com base nos escritos de Mauriceau, de Sauvages estabeleceu então o termo “*Eclampsia parturientium*” para classificar as convulsões agudas acometendo gestantes e diferenciá-las da epilepsia¹.

Entre o fim do século XVIII e o início do século XIX, avanços na observação clínica sistemática de doentes e o desenvolvimento de métodos laboratoriais permitiram perceber que as mulheres acometidas por eclâmpsia apresentavam-se com edema e com perda de proteína pela urina¹. A disseminação de métodos para aferição da pressão arterial somente ocorreu no fim do século XIX, e a própria hipertensão arterial só foi reconhecida como doença em 1896². Até a década de 1940, a literatura médica entendia que a eclâmpsia era uma doença metabólica, determinada pela circulação de

compostos nitrogenados não corretamente depurados pelos rins, os quais estariam acometidos pela hipertensão¹.

Mais da metade das mulheres acometidas por eclâmpsia até o início do século XX morriam, diante das reduzidas medidas terapêuticas. Os tratamentos estabelecidos eram o uso de purgantes ou a flebotomia para retirada de volume sanguíneo. A partir do início do século XX, com os avanços nas técnicas cirúrgicas e anestésicas, a resolução da gravidez foi sendo paulatinamente adotada como tratamento.. Métodos diversos foram sendo testados ao longo da História, incluindo ooforectomia, mastectomia, punções liquóricas, curetagens, dentre outras práticas hoje abandonadas¹.

Apenas no início da década de 1950 iniciativas americanas e britânicas estabeleceram critérios para a definição das doenças hipertensivas da gravidez e estabeleceram o conceito de pré-eclâmpsia, como uma série de alterações que culmina na ocorrência da eclâmpsia. Ambos os consensos estabeleceram que o diagnóstico de hipertensão a partir do segundo semestre da gravidez, associados à proteinúria leve, com ou sem edema, aumentavam o risco da pré-eclâmpsia ^{1; 3}. Os critérios diagnósticos, prognósticos e de gravidade na pré-eclâmpsia são dinâmicos e mudaram recorrentemente nos últimos 50 anos, refletindo a evolução do conhecimento em relação ao melhor entendimento da fisiopatologia da doença e à adoção de melhores métodos para profilaxia e tratamento ^{4; 5; 6; 7; 8}

1.2: Epidemiologia e Prognóstico

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 1000 mulheres morrem diariamente por causas diretamente associadas à gestação ou ao parto ⁹. Mundialmente, a pré-eclâmpsia atinge cerca de 2 a 8% das gestações, sendo responsável por em torno de 25% dos óbitos maternos notificados na América Latina ^{10; 11}.

No Brasil, a pré-eclâmpsia figura como a mais importante causa de morbidade materna grave e sua principal complicação, a eclâmpsia, é a causa de morte materna mais prevalente no país ¹². Além disso, a pré-

eclâmpsia, junto dos demais distúrbios hipertensivos, é uma importante causa de prematuridade no Brasil e em todo o mundo^{13; 14; 15}, um dos principais fatores para morte até o quinto ano de vida entre os brasileiros¹⁶.

A mortalidade materna decorre de causas diretas e indiretas, sendo as primeiras aquelas exclusivamente obstétricas e as indiretas aquelas que agravaram-se em decorrência da gravidez. A pré-eclâmpsia, ao lado de outras condições como hemorragia e infecções, é considerada uma causa direta de mortalidade materna¹⁷. A Organização das Nações Unidas (ONU) estabeleceu em 2015 uma agenda global de 17 metas de sustentabilidade, incluindo a redução global da mortalidade materna para uma taxa de 70 mortes a cada 100.000 nascidos vivos¹⁸.

O conceito de transição obstétrica decorre de uma avaliação de tendências históricas na mortalidade materna. Estabelece que, conforme há uma evolução econômica e social das comunidades, há uma consequente redução da mortalidade geral, face à redução principalmente daquelas decorrentes de causas diretas e, em menor intensidade, daquelas de causas indiretas. Em um estágio ideal da transição obstétrica, restariam apenas mortes maternas por causas inevitáveis, na razão de 5 mortes a cada 100.000 nascidos vivos^{19; 20}. Desta forma, para se estabelecer uma redução da mortalidade materna que consiga se aproximar da meta estabelecida para 2030 pelas Nações Unidas, é necessário que os países de média e baixa renda consigam reduzir significativamente suas taxas de mortalidade materna, principalmente aquelas de causa direta²¹.

A pré-eclâmpsia pode acometer qualquer gestante. Entretanto, a presença de certas condições já identificadas ao início do seu pré-natal aumenta o risco de sua ocorrência²². Dentre elas, destaca-se a síndrome do anticorpo anti-fosfolípide, a hipertensão crônica, o diabetes, o antecedente de descolamento prematuro de placenta, a gestação múltipla, a nuliparidade, a obesidade, a doença renal crônica e a idade materna avançada^{23; 24; 25}.

Além de sua importante prevalência, a pré-eclâmpsia, assim como os demais distúrbios hipertensivos da gestação, impacta negativamente as

condições maternas no longo prazo, com repercussões sobre a condição de saúde²⁷. Enquanto muitas mulheres morrem anualmente em decorrência da pré-eclâmpsia, muitas outras sobrevivem e carregam consigo complicações determinadas pela doença durante a gravidez ²⁸.

Há sólidas evidências na literatura que sugerem que mulheres acometidas por pré-eclâmpsia se encontram sob maior risco para desenvolvimento de doença cardiovascular entre 10 a 50 anos após a gestação^{29; 30}. Também há evidências que as lesões renais durante a pré-eclâmpsia podem persistir por um longo período de vida da mulher e aumentar o seu risco de desenvolvimento de doença renal crônica ³¹

O risco de recorrência da doença ainda é alvo de controvérsias na literatura, com resultados contraditórios a depender da metodologia adotada para o cálculo. Há estudos que evidenciam recorrência superior a 60%, ao passo que a meta-análise de dados individuais (IPD) mostrou que a pré-eclâmpsia ocorre em média ao redor de 20% dos casos e, a depender do momento de sua ocorrência, pode ocorrer mais tardiamente e com menor gravidade em gestações posteriores^{30; 32; 33}. De todo modo, a pré-eclâmpsia, em especial entre mulheres de países de baixa e média renda, representa uma condição de risco, visto os elevados números de gestações por mulher ¹⁰.

A funcionalidade avalia a capacidade do ser humano em desenvolver suas atividades cotidianas, e foi estabelecida pela OMS através da International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) ³⁴. Além das repercussões em aspectos orgânicos, a pré-eclâmpsia impacta na funcionalidade da mulher em longo prazo ³⁵.

As mulheres acometidas por pré-eclâmpsia, assim como por outras condições potencialmente ameaçadoras da vida durante a gravidez, percebem a transitoriedade da vida e a iminência da morte. Os efeitos emocionais destas experiências somam-se às complicações físicas que a doença pode causar, impactando na funcionalidade destas mulheres após o parto ^{36; 37}.

1.3: Apresentação Clínica e Diagnóstico

A apresentação clínica dos distúrbios hipertensivos que acometem a gravidez é variável, desde formas brandas de hipertensão crônica até casos graves de pré-eclâmpsia (PE) e suas complicações³⁸.

A hipertensão gestacional se define como a ocorrência de níveis pressóricos sistólicos iguais ou superiores a 140mmHg ou diastólicos iguais ou superiores a 90mmHg, com medidas intervaladas entre si de, ao menos, 30 minutos, em posição sentada ou em decúbito lateral esquerdo^{39; 40}.

A pré-eclâmpsia é diagnosticada quando, após as 20 semanas de idade gestacional, há o surgimento de hipertensão, conforme acima descrito, associada ao aparecimento de proteinúria⁴¹. Mais modernamente, a inclusão da proteinúria como critério diagnóstico para a pré-eclâmpsia vem sendo prescindida quando, associado aos aumentos pressóricos, há a ocorrência de alterações laboratoriais ou sintomatologia clínica sugestiva de lesão orgânica, a qual pode ser renal, hepática, encefálica, pulmonar, cardiovascular ou hematológica^{42; 43}.

Considera-se o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave quando há a ocorrência de níveis pressóricos superiores ou iguais a 160 mmHg (sistólica) ou 110 mmHg (diastólica)⁴ ou quando há a presença de marcadores laboratoriais sugestivos de lesão orgânica grave, tais como creatinina superior a 1,1mg/dL, transaminases superiores a 70 U/mL, bilirrubinemia maior que 1,2mg/dL, contagem de plaquetas em sangue periférico inferior a 100.000 por milímetro cúbico ou dosagem da dehidrogenase láctica superior a 600 U/mL⁴¹.

A presença de sinais clínicos de acometimento orgânico, como a ocorrência de convulsões não atribuíveis a outras causas, distúrbios respiratórios, como insuficiência respiratória ou edema agudo de pulmão, oligúria, vômitos recorrentes ou dor persistente em andar superior do abdôme, também favorecem o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave⁷.

Dentre as principais complicações associadas a pré-eclâmpsia, encontra-se o desenvolvimento da síndrome HELLP, acrônimo para *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*, condição associada a alta morbi-

mortalidade devido ao seu rápido e destrutivo dano à função hepática, renal e hematológica ⁴⁴.

Outra condição catastrófica associada à progressão da pré-eclâmpsia é a ocorrência da eclâmpsia, definida quando há a ocorrência de convulsões na vigência de crise hipertensiva, não atribuíveis a outras causas estruturais ou metabólicas. A eclâmpsia, uma das situações mais dramáticas ao obstetra, cursa com alta mortalidade e sequelas de longo prazo ¹⁰.

A proteinúria não é mais um critério obrigatório para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. O melhor método para a sua quantificação, no entanto, suscita discussões na literatura. A quantificação da proteinúria pode ser realizada através de três diferentes métodos laboratoriais. O mais comum e acessível na prática clínica se dá através da utilização de fita reagente para proteinúria. Esta fita reagente, de baixo custo e fácil utilização, indica a quantificação através de uma escala em cruzes da concentração de proteína em amostra isolada de urina. A principal proteína identificada através da fita é a albumina ⁴⁵.

Quando do diagnóstico de proteinúria através da fita reagente, é necessário quantificar o valor desta perda, o que é possível através da dosagem da proteinúria em amostra de urina colhida ao longo de 24 horas ou através da realização, em amostra única, da relação de proteinúria sobre creatininúria ⁴⁶. A coleta de urina por 24 horas é considerada atualmente o padrão-ouro para o diagnóstico de proteinúria ⁴⁷. Através deste método, a amostra de urina corresponde à excreção total ao longo de 24 horas, permitindo a quantificação da proteinúria em miligramas por litro. As principais críticas a este método relacionam-se a dificuldade de coleta, a falta de confiabilidade durante a coleta domiciliar e aos custos relacionados à armazenagem ⁴⁸.

O cálculo da relação da proteinúria sobre a creatininúria é o terceiro método possível para o diagnóstico. Este método é calculado através da dosagem quantitativa de proteína e de creatinina em amostras isoladas de urina. Após, dividem-se tais valores e se considera que quando esta relação é

superior a 0,3, há uma correlação com valores de proteinúria em amostra de 24 horas superiores a 300mg, com sensibilidade de 82%, especificidade de 93%, valor preditivo positivo de 77% e valor preditivo negativo de 94%. Desta forma o cálculo da relação de proteinúria sobre a creatininúria pode ser usado na prática clínica⁴⁹.

O impacto do valor da proteinúria sobre os desfechos maternos e perinatais é alvo de controvérsias na literatura, face ao reduzido número de estudos disponíveis. Os resultados mostram que não há diferença estatisticamente significativa para diferentes intensidades de proteinúria, sugerindo-se que o ponto de corte para uma melhor sensibilidade para o diagnóstico de pré-eclâmpsia seja elevado dos atuais 300mg/24 horas para 500mg/24 horas^{50; 51; 52; 53; 54}.

A normalização da proteinúria deve ocorrer em até 3 meses após o parto. Caso isto não aconteça, a mulher deve ser acompanhada por nefrologista, uma vez que a persistência da proteinúria pode se relacionar com maior risco de hipertensão arterial, doença cardiovascular e doença renal crônica^{27; 56}.

A utilização clínica de biomarcadores para a predição de risco, diagnóstico pré-clínico e determinação dos casos mais sujeitos a gravidade está sendo extensivamente estudada, com importantes avanços na última década, com a melhora na compreensão da fisiopatologia da pré-eclâmpsia, ainda que seu uso na prática clínica ainda seja incipiente⁵⁷. O progresso no entendimento do papel dos biomarcadores angiogênicos e anti-angiogênicos e o desenvolvimento de tecnologias que permitam sua dosagem vem avançando rapidamente, tornando realidade sua implantação como ferramenta preditiva, diagnóstica ou prognóstica⁵⁸. Os principais biomarcadores atualmente estudados são o fator de crescimento placentário (PIGF), o fator solúvel FMS-like tiroquinase 1 (sFLT-1) e a proteína plasmática-A associada à gravidez (PAPP). Todos mostram alta sensibilidade no diagnóstico de pré-eclâmpsia precoce, mas piores resultados para identificação das pré-eclâmpsias tardias. Além disso, sua especificidade é baixa, identificando por vezes fetos com restrição de crescimento fetal sem associação com pré-eclâmpsia. Estudos

futuros, e a associação de biomarcadores com marcadores ultrassonográficos, prometem melhorar a predição da pré-eclâmpsia e o manejo precoce com medidas que possam reduzir a morbi-mortalidade associada à doença ⁵⁹.

1.4: Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia

Ainda que tenha havido importante evolução na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que levam à ocorrência da pré-eclâmpsia, ainda não há um completo entendimento da doença, motivo pelo qual as medidas profiláticas, os testes preditores e o arsenal terapêutico ainda sejam restritos^{60; 61}.

Há um crescente entendimento que talvez, sob o nome de pré-eclâmpsia, haja na verdade uma miríade de doenças semelhantes na apresentação clínica mas decorrentes de mecanismos fisiopatológicos diferentes ^{60; 61}.

Em linhas gerais, as classificações mais aceitas são aquelas que diferenciam a doença pela lesão fisiopatológica que determina ou pelo momento de instalação da doença. Quanto aos mecanismos fisiopatológicos, pode-se fazer uma diferenciação entre uma pré-eclâmpsia “placentária” em oposição a uma pré-eclâmpsia “materna” ⁶⁰. Outra classificação possível é de se dividir a pré-eclâmpsia em duas doenças conforme o início de sua instalação, definindo-se a pré-eclâmpsia “precoce” aquela como de instalação até as 34 semanas de gestação, em oposição à tardia, ou seja, após tal idade gestacional ⁶².

Devido às semelhantes manifestações clínicas, diferentes formas da doença podem coexistir na mesma mulher⁶². Sabe-se, entretanto, que a placenta é o palco fundamental das primeiras alterações que determinarão a sintomatologia clínica, bem como se sabe que a retirada da placenta é parte fundamental para a regressão dos sintomas apresentados ⁴⁰. O entendimento da pré-eclâmpsia como uma doença de dois estágios, o primeiro ocorrido na intimidade da placenta e o segundo decorrente de uma doença endotelial

difusa, é uma premissa fundamental para o correto entendimento de sua fisiopatologia ^{63; 64}.

No início da gravidez, o trofoblasto, tecido que originará a placenta, invade o tecido miometrial e induz alterações na luz das artérias espiraladas do útero, aumentando o seu calibre e reduzindo a velocidade do fluxo de sangue em seu leito, de forma a permitir adequadas trocas entre a circulação fetal e materna. As artérias espiraladas uterinas perdem parte da túnica muscular e, com isto, se tornam pouco afeitas ao controle vasomotor materno ⁶⁵.

É necessário que o trofoblasto sintetize proteínas endoteliais e tenha um fenótipo semelhante ao endotélio para que haja uma remodelação adequada das arteríolas espiraladas. Por múltiplas razões, a liberação de endoproteínas semelhantes ao endométrio pelo trofoblasto pode ser insuficiente, o que determinará uma remodelação inadequada das arteríolas espiraladas. Elencam-se como causas para uma inadequada remodelação baixas concentrações de óxido nítrico, saturação de oxigênio inadequada, fatores imunológicos, genéticos ou ambientais maternos, ou mecanismos que determinem estresse oxidativo intenso, sem haver, ainda, uma clareza quanto ao fator que desencadeará uma remodelação das arteríolas espiraladas ⁴⁰.

A inadequada remodelação das arteríolas espiraladas faz com que a placenta seja constantemente submetida à hipóxia, com áreas relativamente isquêmicas. Achados histopatológicos mostrando múltiplas arteríolas espiraladas pouco remodeladas, com áreas de infarto placentário subjacente, e estudos com modelos animais reforçam esta teoria ^{64; 66}.

Devido ao estresse oxidativo secundário à hipóxia crônica na placenta mal-perfundida, há liberação de fatores tóxicos e a redução de outros fatores protetores na circulação materna. Tais fatores ainda não foram completamente identificados, bem como a relevância de sua participação na fisiopatologia da doença ainda não está totalmente estabelecida, porém postula-se que a redução do fator de crescimento placentário (PIGF) e o aumento do fator solúvel tirosina-like tipo 1 (sFLT1) e da endoglina solúvel

(sEng) estabelecem lesões endoteliais difusas, principalmente nos rins, fígado e cérebro^{40; 61; 67}.

Outra hipótese para justificar a ocorrência da lesão endotelial difusa na pré-eclâmpsia são mecanismos imunológicos, com a formação de anticorpos que atacam diretamente o endotélio (anticorpo anti-angiotensina 1) e que estão aumentados em mulheres acometidas pela pré-eclâmpsia. Sustenta-se, também, que existe presença aumentada de superóxidos derivados do estresse oxidativo, assim como há depleção da concentração de óxido nítrico na circulação materna⁴⁰.

Ainda que não totalmente esclarecidos, os fatores postulados como determinantes da primeira fase da pré-eclâmpsia tem, como via comum, atuação sobre o endotélio materno. As agressões ao endotélio materno vão determinar a ocorrência de lesões nos diferentes órgãos e sistemas e as consequentes manifestações clínicas da doença^{67; 68}. Postula-se, além disso, que mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia mais precocemente, isto é, antes das 34 semanas, sejam acometidas majoritariamente por doença iminentemente placentária, devido à invasão e remodelação insuficientes, ao passo que, naquelas em que a doença se manifestou mais tardiamente, os fatores angiogênicos, oxidativos ou imunes sejam liberados devido a hipóxias ocorridas após a invasão trofoblástica, em mulheres cujo endotélio já tenha algum acometimento não relacionado à gravidez^{62; 63; 67}.

A presença dos fatores angiogênicos na circulação, agindo sobre o endotélio, faz com que se instale a hipertensão, devido à perda do controle vasomotor e a agressões na microcirculação⁴⁰. A proteinúria observada na pré-eclâmpsia ocorre pela destruição dos podócitos que compõe a membrana glomerular. Seguindo a perda dos podócitos, há uma redução da expressão de proteínas como a nefrina e a podocina, aumentando ainda mais a permeabilidade da barreira glomerular, o que faz com que a perda de proteínas através da urina seja progressiva⁶⁹.

O atual entendimento da fisiopatologia da pré-eclâmpsia, portanto, se sustenta nas seguintes premissas: trata-se de uma doença em dois

estágios, nos quais placentas cronicamente mal-perfundidas, quer por danos na implantação placentária ou por um endotélio já previamente doente, liberam fatores angiogênicos e imunes na circulação materna, os quais vão agredir o endotélio e a microcirculação de diversos órgãos e sistemas. A manifestação clínica da doença dependerá da intensidade do acometimento nestes diferentes órgãos e sistemas^{40; 61; 62; 63; 67; 68}.

A figura 1 resume os mecanismos predisponentes da pré-eclâmpsia e dos possíveis desfechos da doença. Entendemos que sua instalação depende da placentação inadequada, chave para o desenvolvimento das variáveis manifestações clínicas. Para que a placentação dê-se de forma inadequada, concorrem características pessoais e genéticas da mulher acometida, bem como a presença de alguns fatores ambientais desencadeantes, ainda não claramente estabelecidos. Os desfechos da gravidez, a depender da gravidade da manifestação clínica, podem incluir o parto pré-termo, condições mórbidas maternas, inclusive morte, e até mesmo uma evolução normal, com parto de termo, sem maiores consequências à saúde materna ou perinatal.

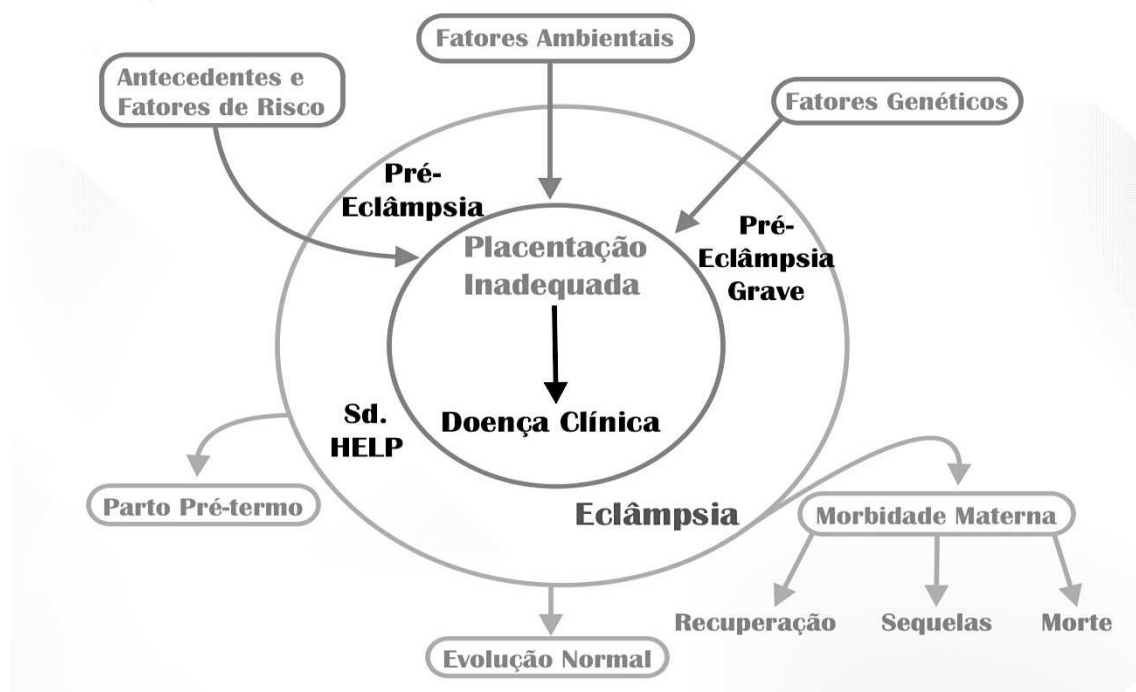


Figura 1: Esquema teórico dos fatores predisponentes para a pré-eclâmpsia no modelo de dois estágios, e os possíveis desfechos associados à doença.

1.5: Tratamento

O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia passa, essencialmente, pela resolução da gravidez, com a consequente retirada da placenta ⁷⁰. Além disso, um adequado controle pressórico e a compensação das complicações maternas são fundamentais para evitar o agravamento da condição ou até mesmo a morte materna ^{71;72}.

Os níveis pressóricos a serem alcançados no tratamento da mulher acometida por pré-eclâmpsia são alvo de discussão na literatura. Há evidências de que um controle mais rigoroso da pressão arterial, objetivando-se níveis de pressão diastólica inferiores ou iguais a 85mmHg melhorariam os resultados maternos ⁷³. Em oposição, os defensores de um controle menos rígido da pressão, aceitando valores de pressão diastólica de até 100mmHg sustentam que o controle rigoroso pode colocar em risco o bem-estar e crescimento fetal ⁷⁴.

Um recente ensaio clínico randomizado multicêntrico trouxe novas evidências que mostraram não haver, do ponto de vista materno e fetal, diferenças entre as duas opções de tratamento, ainda que houvesse uma tendência de progressão para gravidade nas mulheres submetidas a um controle menos rigoroso da pressão ⁷⁵. A comparação entre os custos dos dois esquemas de tratamento mostrou não haver diferença entre ambos. Isto sugere que, dados os custos associados à hospitalização prolongada nos casos de instalação de quadros graves em gestantes, um controle mais rigoroso da pressão arterial traria benefícios no financiamento dos sistemas de saúde ⁷⁶.

Diversos são os esquemas anti-hipertensivos propostos para o controle pressórico, dada a similitude da eficácia das drogas atualmente disponíveis, sendo o labetalol, um beta-bloqueador periférico, e o metildopa, um alfa-agonista de ação central, os mais utilizados ⁷⁷. O controle com múltiplas drogas parece estar associado a progressão com piores desfechos maternos e fetais. Entretanto, deve-se considerar que as mulheres que precisaram de múltiplas drogas para o controle pressórico podem ser acometidas por quadros mais graves da doença ⁷⁸.

O uso de sulfato de magnésio (MgSO_4) para prevenir a ocorrência de eclâmpsia está bem estabelecido na literatura, mostrando haver uma redução na ocorrência de convulsões, bem como uma potencial redução da mortalidade materna, por estudos clínicos randomizados e também em avaliações observacionais. O MgSO_4 age como um estabilizador da membrana neuronal, e deve ser utilizado na iminência de eclâmpsia ou quando da instalação de convulsões^{79; 80}. Apesar de restarem poucas dúvidas quanto à importância de seu uso, restam receios por parte dos obstetras e dificuldade em sua disponibilização na rede pública, motivo pelo qual protocolos bem estabelecidos para seu uso devem ser instituídos⁹. Quanto ao esquema terapêutico para a administração do MgSO_4 , é possível ser realizada a infusão intravenosa ou intramuscular e não parece haver diferenças entre os esquemas posológicos⁷⁹.

Nos últimos anos, diversos estudos mostraram que o MgSO_4 também reduz a ocorrência de paralisia cerebral em crianças nascidas antes das 32 semanas, sem ter havido complicações maternas associadas ao seu uso. Desta forma, as evidências mais sólidas sugerem que o MgSO_4 deva ser realizado em mulheres com idade gestacional inferior a 32 semanas e que se encontrem em iminência de parto^{81; 82; 83}.

Além destas medidas, é importante que a mulher seja submetida a resolução da gravidez, que é, em suma, a medida mais importante para o adequado tratamento da pré-eclâmpsia^{22; 40; 84}. A literatura é clara ao estabelecer que gestações acometidas por pré-eclâmpsia após as 37 semanas devem ser imediatamente encerradas⁸⁵, bem como aquelas nas quais haja evidências de gravidade, materna ou fetal, independente da idade gestacional⁸⁶. É importante que a resolução da gravidez ocorra após estabilização do quadro materno, devendo a via de parto ser definida conforme a avaliação obstétrica^{60; 61; 86}.

Em casos nos quais a pré-eclâmpsia se instale antes da 37ª semana de idade gestacional, e nas quais não haja sinais de gravidade materna ou fetal, a escolha do melhor momento para a resolução da gravidez é controversa, devendo-se considerar os benefícios maternos e fetais quando se

opta pela conduta expectante ou pelo imediato encerramento da gravidez. É preciso que se considerem os riscos perinatais associados à prematuridade, como também é importante que se tenha em vista o risco de progressão da pré-eclâmpsia para formas graves, com riscos à vida materna. É importante, ainda, que esta discussão considere o momento da instalação da doença, havendo atualmente na literatura uma divisão entre o período abaixo das 34 semanas e outro período entre as 34 a 37 semanas da gravidez^{24; 87; 88; 89; 90; 91}.

Assim, o tratamento da pré-eclâmpsia se sustenta na estabilização do quadro materno, através do controle pressórico e da instalação de medidas que reduzam o risco ou tratem a ocorrência de convulsão, e finalmente a interrupção da gravidez, decisão esta que, na ausência de critérios de gravidade materna ou fetal, pode ser postergada até as 37 semanas^{22; 60; 61; 86}.

1.6: Morbidade Materna e Funcionalidade

A redução da mortalidade materna é uma das metas estabelecidas pela ONU para a um desenvolvimento global sustentável, a ser atingida até o ano de 2030¹⁸. Apesar de dramática, a morte materna é apenas o extremo de um problema muito maior: a morbidade materna, que engloba os problemas de saúde que a mulher apresente durante a gravidez, parto e puerpério⁹². Estimativas sugerem que, para cada morte materna, entre 20 a 30 mulheres enfrentam alguma morbidade^{93; 94}.

Em 2016, a OMS estabeleceu conceitualmente a morbidade materna como “qualquer condição de saúde atribuível ou que complique a gravidez e parto que impacte negativamente o bem-estar ou funcionalidade da mulher”⁹². Quando há a evolução da condição para quadros mais graves, definem-se condição potencialmente ameaçadora da vida (CPAV) e near miss materno (NMM), a depender das características clínicas, laboratoriais e de manejo de cada caso. Estes conceitos também já estão estabelecidos pela OMS⁹⁵.

Apesar de os critérios de morbidade materna grave (MMG), condições potencialmente ameaçadoras da vida e near miss materno já estarem claramente estabelecidos, como fruto de esforços internacionais capitaneados pela OMS, ainda existem lacunas na completa definição e entendimento da morbidade materna não grave, mesmo que esta condição tenha sido entendida como um importante indicador de saúde nos últimos dez anos^{96; 97}. Além disso, os impactos da morbidade materna não grave na saúde e funcionalidade da mulher afetada ainda são pouco esclarecidos⁹⁸.

Funcionalidade é a capacidade de desenvolver plenamente as atividades do dia-a-dia, garantindo adequada participação econômica, acesso à saúde e educação⁹⁹. A estrutura conceitual da funcionalidade foi estabelecida pela International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), na qual diversos agravos à funcionalidade foram estabelecidos pela OMS³⁴.

Para a avaliação da funcionalidade, foi desenvolvido em 2010 pela OMS o World Health Organization Disability Assessment Schedule – WHODAS 2.0¹⁰⁰, o qual se ancora na estrutura conceitual da ICF para avaliar seus diversos domínios. Esta ferramenta já foi adaptada culturalmente à realidade brasileira e validada para o português, com aplicação no contexto da morbidade materna^{101; 102; 103}. Pouco se tem na literatura sobre avaliação de funcionalidade em mulheres em idade reprodutiva, gestantes ou puérperas.

O instrumento WHODAS 2.0 (anexo 1) avalia o estado funcional, nos últimos 30 dias, em seis domínios ligados ao dia-a-dia (comunicação, locomoção, auto cuidado, relacionamento com as pessoas, atividades cotidianas em casa/trabalho e participação). Os domínios são avaliados em uma escala que varia de (1) sem dificuldade a (5) extrema dificuldade/incapaz. Ao final o instrumento apresenta um escore final variando de 0 a 100 (melhor para pior)¹⁰³. Os domínios abordados pelo WHODAS 2.0 estão descritos na tabela 1^{100; 103}.

Domínio	Questões	Competências avaliadas
Cognição	6	Comunicação, pensamento,

		concentração, memória, resolução de problemas, aprendizado e comunicação.
Locomoção	5	Ficar em pé, mover-se dentro de casa, sair de casa, caminhadas de longa distância.
Auto-Cuidado	4	Capacidade de auto-higiene, vestir-se, comer e ficar sozinho.
Relacionamento com as pessoas	5	Contato com outras pessoas, quer sejam intimamente conhecidas (cônjuge, familiares, amigos) e não conhecidas.
Atividades de vida	8	Atividades do dia-a-dia, relacionadas às responsabilidades domésticas, lazer, trabalho e escola.
Participação	8	Atividades comunitárias, manutenção da dignidade pessoal.

Tabela 1. Domínios avaliados pela ferramenta psicométrica WHODAS 2.0.

À partir das respostas às 36 questões do WHODAS 2.0, é estabelecida uma pontuação (“score”) entre 0 a 100 pontos, sendo que quanto menor for a pontuação, menor o dano à funcionalidade da pessoa avaliada. Existe ainda, dentro do WHODAS 2.0, um segundo instrumento de avaliação, composto por 12 questões, que pode ser utilizado em situações nas quais a aplicação do instrumento de 36 questões possa ser difícil^{100; 103}

Desta forma, o WHODAS 2.0, instrumento já previamente avaliado para o uso no contexto da morbidade materna e adaptado para a realidade brasileira pode ser uma forma interessante de avaliação da funcionalidade, em mulheres grávidas e no pós parto¹⁰².

2. OBJETIVOS

2.1: Geral

Avaliar o impacto da pré-eclâmpsia em diversos aspectos relacionados à gravidez e pós parto tais como o momento ideal de resolução da gravidez na doença pré-termo, a associação entre níveis de proteinúria e resultados maternos e perinatais adversos, além do impacto da doença na funcionalidade e relato da vivência/experiência pós diagnóstico de pré-eclâmpsia.

2.2: Específicos

2.2.1: Rever a literatura científica acerca do melhor momento da interrupção da gravidez em mulheres acometidas por pré-eclâmpsia pré-termo, isto é, antes das 37 semanas de gravidez.

2.2.2: Entender o impacto em desfechos maternos e perinatais de diferentes níveis de proteinúria aferida em amostra urinária colhida ao longo de 24 horas, em mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia.

2.2.3: Avaliar o impacto de causas de morbidade materna grave, dentre elas a hipertensão, na funcionalidade das mulheres após o parto, através do uso de ferramenta psicométrica previamente validada (WHODAS-2.0).

2.2.4: Relatar a percepção individual de uma mulher acometida por pré-eclâmpsia e os efeitos deste diagnóstico sobre seu entendimento da gravidez, parto e puerpério.

3. METODOLOGIA

Cada objetivo específico compreende uma metodologia diferente. Abaixo, a descrição em separado de cada um deles.

3.1: Estudo 1 – Revisão Sistemática da Literatura

3.1.1: Desenho do Estudo

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de estabelecer qual é o melhor momento de resolução da gravidez em mulheres acometidas por pré-eclâmpsia pré-termo, isto é, antes das 37 semanas de gestação.

3.1.2: Protocolo da Revisão Sistemática

O protocolo de busca da literatura utilizado na presente revisão sistemática foi construído de acordo com a estratégia “PICO”. Por esta estratégia, antes de se iniciar uma revisão sistemática na literatura, o protocolo de pesquisa é delineado respondendo-se quem são os sujeitos a serem estudados (“**P**atients”), o tipo de intervenção a ser avaliada (“**I**ntervention”), a comparação que será realizada entre os grupos (“**C**omparision”) e os desfechos que serão considerados (“**O**utcomes”). Para o presente protocolo, foram definidas como “Patients” mulheres acometidas por pré-eclâmpsia antes da 37ª semana de gestação; considerou-se como a “Intervention” a ser estudada a resolução dentro de 24 horas do diagnóstico da pré-eclâmpsia; e se estabeleceu que a “Comparision” seria feita em relação àquelas mulheres cuja resolução do parto tenha sido postergada. Os “Outcomes” considerados foram aqueles referentes ao agravamento da condição materna, ou seja, o desenvolvimento de formas graves de pré-eclâmpsia, a ocorrência de síndrome “HELLP”, a progressão para eclâmpsia, a ocorrência de outras morbidades maternas graves, como descolamento prematuro de placenta, e a morte materna. Também foram avaliados desfechos fetais, tais quais a morte perinatal, a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), o índice de Apgar e os distúrbios respiratórios.

Quanto à metodologia utilizada para a busca, foi realizada uma pesquisa na base de dados “PubMed”, utilizando-se os “Medical Subjects Headings” (MeSH terms) “preeclampsia”, “parturition” e “timing of delivery”. Tais MeSH terms foram combinados entre si, com uso de descritores booleanos, da seguinte maneira: “preeclampsia” AND (“parturition” OR “timing of delivery”). Foi considerado, para fins de busca, o período de janeiro de 2014 a fevereiro de 2017, e a busca se limitou a artigos publicados em inglês e em português. Foram incluídos artigos observacionais e ensaios clínicos randomizados, sendo excluídas outras revisões sistemáticas, meta-análises, consensos de sociedades e cartas ao editor.

A busca na base de dados, conforme os parâmetros acima descritos, identificou um total de 629 estudos no período pré-determinado, os quais tiveram seus títulos analisados por dois revisores, de forma independente. Cada um destes revisores recebeu uma relação contendo o título de cada artigo identificado e, à partir da análise do título, classificou o estudo como incluível ou não na revisão sistemática. Casos nos quais houvesse divergência entre os dois revisores foram submetidos à avaliação de um terceiro revisor.

Após esta fase, 78 artigos foram selecionados para avaliação dos seus resumos. Todos os resumos foram obtidos e foram avaliados por dois avaliadores independentes, os quais os classificaram como inclusíveis ou não no escopo desta revisão sistemática. Nos casos em que houve discordância entre os revisores, um terceiro revisor avaliou o resumo e decidiu se o mesmo era ou não incluível a esta revisão. Foram selecionados para leitura completa do artigo 16 estudos.

Foi realizada criteriosa e sistemática leitura dos artigos incluídos no estudo. Nesta fase, 10 estudos foram excluídos, por se tratarem de consensos de sociedades (5), cartas ao editor (3) e revisões (2), e que não haviam sido assim identificados nos passos anteriores deste protocolo de revisão sistemática.

Ao fim da aplicação deste protocolo de revisão sistemática, foram incluídos 6 estudos, dos quais 4 eram estudos observacionais e 2 se tratavam de ensaios clínicos randomizados.

Quanto à análise dos resultados dos artigos incluídos, os desfechos foram inicialmente divididos em dois grupos: pré-eclâmpsia pré-termo de início precoce, isto é, anteriormente às 34 semanas, e pré-eclâmpsia pré-termo de início tardio, ou seja, entre 34 a 37 semanas de idade gestacional. Os desfechos considerados para a análise dos resultados dos artigos incluídos foram maternos (progressão para pré-eclâmpsia grave ou Síndrome Hellp ou descolamento prematuro de placenta ou morte materna) e perinatais (óbito fetal, Apgar < 7 no 5º minuto de vida ou necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva).

Devido ao pequeno número de estudos incluídos, ainda mais quando considerados sua classificação por tipo de estudo, não foi possível realizar uma meta-análise com os resultados colhidos.

Devido ao próprio desenho do estudo, por se tratar de uma revisão sistemática da literatura, realizada à partir da revisão de artigos e estudos originais já previamente publicados, esta pesquisa não foi submetida à avaliação ética, já que não foi proposta qualquer intervenção ou uso de dados clínicos ou laboratoriais de sujeitos de pesquisa, mas sim uma avaliação crítica e sistemática de dados e resultados já publicados e que foram alvo de avaliação ética prévias.

Foi produzido um artigo original contendo os resultados decorrentes do protocolo de busca e revisão sistemática da literatura. Para a redação do artigo, as recomendações da declaração “PRISMA” (“*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”) foram seguidos¹⁰⁴.

3.2: Estudo 2 – Estudo Observacional

3.2.1: Desenho do Estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva das mulheres acompanhadas por pré-eclâmpsia no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013 no Hospital da Mulher “Professor Doutor José Aristodemo Pinotti”.

3.2.2: Tamanho Amostral

O tamanho da amostra foi calculado para que se obtivessem níveis de confiança de 99%. Para tanto, se considerou uma taxa de 300 partos mensalmente no Hospital, e se usou como referência uma taxa de incidência de pré-eclâmpsia de 8%. O número de casos a serem incluídos na coorte para um nível de confiança de 99% foi calculado em 194 casos.

3.2.3: Critérios de Inclusão

Foram incluídas mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia durante o período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013, que tenham apresentado ao menos uma internação anterior ao parto no Hospital da Mulher “Professor Doutor José Aristodemo Pinotti” e que tenham realizado o exame de proteinúria de 24 horas.

3.2.4: Critérios de Exclusão

Foram excluídas deste estudo mulheres cujo parto não tenha ocorrido no Hospital da Mulher “Professor Doutor José Aristodemo Pinotti”. Também foram excluídas mulheres com diagnóstico conhecido de nefropatia prévia à gravidez. Outro critério de exclusão foi a ocorrência de pré-eclâmpsia puerperal.

3.2.5: Identificação dos Sujeitos

A identificação dos casos potencialmente elegíveis foi realizada através de uma busca no sistema de resultados laboratoriais do hospital.

Dentre os exames de proteinúria em amostra de 24 horas, foram selecionados aqueles solicitados pela divisão de Obstetrícia, e foram identificados aqueles cujo valor foi superior a 300 miligramas em 24 horas. Esta listagem inicial foi avaliada e exames pertencentes à mesma mulher foram agrupados. A listagem das mulheres identificadas foi, então, comparada ao registro de partos do hospital no mesmo período, de tal forma que mulheres que não tiveram o parto na instituição foram excluídas do estudo.

As mulheres restantes tiveram seus prontuários médicos revisados, sendo nesta fase excluídas mulheres cujo diagnóstico de pré-eclâmpsia tenha ocorrido no puerpério ou que tivessem diagnóstico prévio de nefropatia. Também foram excluídas mulheres que, destarte apresentarem níveis de proteinúria superiores a 300 miligramas em amostra de 24 horas, não apresentaram, ao longo da internação, níveis pressóricos superiores a 140x90mmHg.

3.2.6: Variáveis e Conceitos

Pré-eclâmpsia: presença de pressão sistólica superior ou igual a 140 mmHg ou pressão diastólica superior ou igual a 90 mmHg, em posição de decúbito lateral esquerdo ou sentada, associados a proteinúria superior ou igual a 300 miligramas em amostra de 24 horas, em gravidezes como idade gestacional superior ou igual a 20 semanas.

Pré-eclâmpsia grave: Considerou-se como pré-eclâmpsia grave a ocorrência de qualquer das seguintes condições: pressão sistólica igual ou superior a 160 mmHg; pressão diastólica igual ou superior a 110 mmHg; dosagem de creatinina superior a 1,2 mg/dL; dosagem da enzima hepática aspartato-alanil transferase superior ou igual a 70 UI/L; dosagem da desidrogenase láctica superior ou igual a 600 UI/L; ocorrência de trombocitopenia, evidenciada por contagem de plaquetas em sangue periférico igual ou inferior a 100 mil por milímetro cúbico; ou hiperbilirrubinemia, quando dosagem total de bilirrubinas igual ou superior a 1,2 mg/dL.

Proteinúria Moderada: as mulheres foram incluídas neste grupo quando a maior dosagem de proteinúria ao longo do pré-natal esteve entre 300 mg a 2 gramas em amostras de 24 horas.

Proteinúria Grave: as mulheres foram incluídas neste grupo quando a maior dosagem de proteinúria ao longo do pré-natal esteve entre 2 a 5 gramas em amostras de 24 horas.

Proteinúria Maciça: as mulheres foram incluídas neste grupo quando a maior dosagem de proteinúria ao longo do pré-natal foi superior a 5 gramas em amostra de 24 horas.

Eclâmpsia: definiu-se como a ocorrência de convulsões tônico-clônica generalizadas na vigência de quadro hipertensivo e não atribuível a outra causa estrutural ou metabólica.

Restrição de Crescimento Fetal (RCF): foi definida como a presença, em exame ultrassonográfico, de estimativa de peso fetal inferior ao percentil 10 ajustado para a idade gestacional.

Oligoâmnio: definiu-se como a anotação, em exame ultrassonográfico, de índice de líquido amniótico inferior a 8 centímetros.

Puerpério: período de acompanhamento da mulher após o parto, com nascimento de conceito, vivo ou morto. Definiu-se como puerpério precoce o período entre o dia do parto até o 40º dia após o parto, e se definiu como puerpério tardio o período entre o 41º dia após o parto até o 180º dia após o parto.

Composto de desfechos maternos⁵⁰: foi criada uma variável de forma a agrupar diversos desfechos desfavoráveis maternos. Para tanto, agrupou-se neste desfecho a ocorrência de níveis pressóricos superiores a 160x110 mmHg, a ocorrência de pré-eclâmpsia grave, síndrome Hellp, alterações laboratoriais conforme anteriormente descritas, ocorrência de descolamento prematuro de placenta, eclâmpsia, ou presença de sintomas visuais ou respiratórios.

Composto de desfechos fetais⁵⁰: criou-se uma variável de tal modo a agruparem-se diversos desfechos desfavoráveis fetais. Nesta variável, se agruparam os desfechos de idade gestacional inferior a 37 semanas, peso ao nascimento menor que 2.500 gramas, índice de Apgar no 5º minuto inferior a 7, restrição de crescimento fetal ou morte ante ou intraparto.

3.2.7: Coleta de Dados

Os prontuários das mulheres previamente identificadas, conforme já descrito, foram revisados por três pesquisadores independentes e previamente treinados. Para cada mulher incluída, foi preenchido um formulário especificamente criado para este fim, no qual as variáveis relevantes para o estudo foram escrutinadas e anotadas. Foram avaliadas as informações referentes ao seguimento pré-natal, aquelas referentes às internações da mulher no Hospital, suas informações de parto e de puerpério, precoce e tardio.

Os dados foram armazenados em planilha criada especificamente para este fim no software Microsoft Excel 7. A digitação das fichas foi realizada por um pesquisador e os dados foram confirmados quanto à correção da digitação por outro pesquisador, através da análise aleatória de linhas da tabela e comparação com a ficha original.

3.2.8: Análise Estatística

A análise estatística foi realizada usando-se o software EpiInfo 7.0. As mulheres foram divididas em três grupos⁵⁰ (proteinúria moderada, grave e maciça, já anteriormente descritos), conforme a maior dosagem de proteinúria em amostra de 24 horas que tenham apresentado ao longo do seguimento pré-natal.

O teste estatístico de análise de variância (ANOVA) e o teste estatístico de Mann-Whitney foram utilizados para variáveis categóricas, sendo utilizada a ANOVA quando a distribuição dos eventos respeitou uma

distribuição normal ao longo da amostra e o teste de Mann-Whitney quando a distribuição de eventos não constituiu uma curva de distribuição normal.

Para comparar médias, o teste *t* de *Student* foi utilizado. Em todos os casos, valores de significância (*p*) inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos e válidos para considerar, com 95% de certeza, se tratar falsa a hipótese nula.

Para a redação do artigo, foram considerados os pressupostos da Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)¹⁰⁵, instrumento utilizado por diversas revistas científicas para padronizar a apresentação de resultados de estudos observacionais.

3.2.8: Avaliação Ética

Este protocolo de pesquisa deriva-se de dois estudos conduzidos no Hospital da Mulher “Professor Doutor José Aristodemo Pinotti”, ambos avaliados e aprovados pela Comissão de Pesquisa da instituição e também pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Unicamp, sob os números 34334914.4.0000.5404 e 34401314.9.0000.5404. Os termos de aprovação ética se encontram na seção de Anexos (Anexo 1 e Anexo 2).

Como se tratou de uma análise retrospectiva, com a avaliação de prontuários médicos, sem que houvesse contato direto entre os pesquisadores e as mulheres incluídas no estudo, foi solicitada a dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), solicitação que foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Unicamp para ambos os protocolos de pesquisa.

Após a coleta de dados, as fichas contendo as informações dos prontuários foram numeradas e, em banco eletrônico, foram suprimidos os nomes ou iniciais das mulheres, como forma de preservar a confidencialidade. Os resultados foram armazenados em servidor com acesso possível apenas através de senha.

3.3: Estudo 3 – Estudo Observacional

3.3.1: Desenho do Estudo

Este estudo é uma análise secundária da Coorte Retrospectiva de Morbidade Materna Grave, denominada COMMAG, com o objetivo de avaliar o impacto da morbidade materna grave na funcionalidade da mulher acometida por tal condição, através do score WHODAS 2.0 (World Health Organization Disability Assessment Score), já previamente validado¹⁰³.

3.3.2: Constituição da COMMAG

A COMMAG foi constituída à partir de mulheres internadas no Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti no período de julho de 2008 a junho de 2012, e que apresentaram condições definidas como morbidade materna grave durante a gestação, parto ou puerpério. Como grupo controle, foram consideradas mulheres internadas no mesmo hospital no mesmo período, e que não experimentaram tais condições. A descrição metodológica do estudo já foi previamente publicada¹⁰⁶.

Em linhas gerais, tratou-se de uma coorte cujo objetivo foi de estudar multidimensionalmente as repercussões da morbidade materna grave por um período de cinco anos. Tal avaliação foi multidimensional, avaliando a qualidade de vida e a ocorrência de estresse pós-traumático. Também foi avaliado o estado de saúde atual das mulheres, sua função sexual e retorno à atividade sexual, sua história reprodutiva após o evento de morbidade e sua percepção sobre seu estado funcional nas atividades cotidianas. Na criança foi avaliado o crescimento e desenvolvimento neuromotor.

Quanto à formação da COMMAG, foram formados dois grupos de mulheres à partir dos dados do Sistema de Informações Hospitalares (420 em cada um). Um grupo de egressas da UTI Adulto que sofreram alguma morbidade materna grave ou “near miss” e um grupo de egressas do alojamento conjunto, sem morbidade materna grave, que estiveram internadas no mesmo período. O tamanho amostral para o estudo foi estimado considerando-se a prevalência de morbidade materna grave e foi considerado

suficiente para encontrar diferenças significativas entre os grupos em todas as variáveis estudadas.

Essas mulheres foram contatadas por telefone por duas entrevistadoras treinadas do serviço de telepesquisa do CEMICAMP- Centro de Pesquisa em Saúde Reprodutiva de Campinas e convidadas a participar do estudo, o qual ocorreu no Ambulatório de Morbidade Materna Grave do CAISM. No ambulatório, antes de iniciar a entrevista presencial, as mulheres eram novamente informadas dos propósitos da pesquisa e recebiam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Durante esta entrevista, as mulheres foram submetidas às diversas avaliações propostas pela COMMAG com uso de instrumentos diversos e específicos para cada uma das competências que seriam estudadas. Para a avaliação da funcionalidade, foi utilizado o instrumento WHODAS 2.0, o qual foi previamente adaptado para a realidade brasileira¹⁰¹ e validado para a aferição da funcionalidade em mulheres acometidas por morbidade materna grave¹⁰³. Foi utilizado o formulário de 36 questões, aplicado por entrevistador treinado.

Os questionários e as variáveis maternas e perinatais foram digitados por um dos pesquisadores da equipe e posteriormente os dados foram transferidos do banco de dados em Lime Survey® para SPSS®. Como controle de qualidade os pesquisadores realizaram limpeza e consistência lógica do banco. Após esta etapa, os dados foram analisados por um estatístico.

Este estudo foi aprovado pelo CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp sob o número 447/2009 (Anexo 3) e financiado pelo CNPq (processo 471142/2001-5).

3.3.3: Análise Secundária

Para esta análise secundária, foram selecionadas todas as mulheres que previamente haviam sido incluídas na COMMAG, incluindo-se

um total de 638 mulheres, tanto com mulheres que apresentaram morbidade materna grave como aquelas que compuseram o grupo controle do estudo. Estas foram categorizadas em três grupos, conforme sua pontuação de funcionalidade avaliada através do instrumento WHODAS 2.0.

O instrumento de coleta de dados do WHODAS 2.0 é composto de 36 questões, que avaliam diferentes domínios da funcionalidade nos últimos 30 dias. A resposta é dada numa escala, analógica ou visual e, à partir do somatório das respostas, é estabelecido uma pontuação, que varia de 0 a 100. Valores mais próximos de 0 indicam pouca ou nenhuma repercussão na funcionalidade, ao passo que valores próximos de 100 indicam o contrário.

Para a definição dos três grupos, foi calculada a distribuição da pontuação do WHODAS dentre todas as mulheres incluídas na presente análise, e se definiram os três grupos à partir do valor do 10º percentil e do 90º percentil. Desta forma, criaram-se o grupo $P < 10$ (mulheres com pontuação do WHODAS igual ou inferior ao percentil 10), o grupo $10 > P < 90$ (mulheres com pontuação do WHODAS entre os percentis 10 e 90) e o grupo $P > 90$ (mulheres com pontuação do WHODAS superior ou igual ao percentil 90).

Posteriormente, dentro dos grupos previamente elencados, as mulheres foram categorizadas entre aquelas que apresentaram morbidade materna grave e aquelas que não tiveram esta condição ao longo da gravidez, parto ou puerpério.

Buscou-se, entre as mulheres que apresentaram morbidade materna grave, as causas da condição, e estas foram categorizadas em três grupos: causas hipertensivas, causas hemorrágicas e outras causas. É importante frisar que as mulheres poderiam ter sido acometidas por mais de uma causa de morbidade materna grave, casos nos quais foram incluídas em mais de um grupo.

Os valores médios, medianos e o desvio-padrão do WHODAS 2.0 foram obtidos em todos os grupos. Eles foram comparados estatisticamente com o uso do teste t de Student, para as variáveis numéricas, e com a Análise de Variância (ANOVA) para as variáveis categóricas. Considerou-se um valor

de $p < 0,05$ significativo do ponto de vista estatístico. Para a redação do artigo, foram consideradas as premissas da declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) ¹⁰⁵.

3.4: Estudo 4 – Relato de Caso

3.4.1: Desenho do Estudo

Trata-se de um relato de caso de uma mulher com hipertensão arterial crônica e pré-eclâmpsia sobreposta, com base na avaliação retrospectiva dos registros médicos, em paralelo com a descrição da vivência da mulher e sua experiência durante o diagnóstico, internação, parto e puerpério.

3.4.2: Construção do Relato de Caso

O Hospital da Mulher Professor José Aristodemo Pinotti – CAISM é o hospital-maternidade da Universidade Estadual de Campinas. O hospital funciona como centro de referência terciária e quaternária para uma importante fração do interior paulista e de estados contíguos, para assistência, em Obstetrícia, de casos graves nas quais a gravidez, parto ou puerpério são agravados por complicações maternas ou perinatais. O hospital provê assistência para uma população estimada em cinco milhões de habitantes, realizando uma média anual de três mil partos. Além disso, também assiste uma parcela das mulheres da cidade de Campinas, São Paulo, em gestações de risco habitual, para parto e puerpério.

Na estrutura em que se organiza o serviço, diariamente docentes vinculados ao Departamento de Tocoginecologia (DTG) da Universidade Estadual de Campinas conduzem visitas médicas às pacientes internadas na enfermaria de alta complexidade em Obstetrícia, denominada Enfermaria de Patologia Obstétrica (Patob), junto de médicos-residentes em Obstetrícia, internos do curso de Medicina e outros profissionais da área da Saúde, como enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos, psicólogos e nutricionistas. Nesta visita, os casos internados na Enfermaria são discutidos à partir de uma

perspectiva didática e assistencial, sendo definidas as condutas médicas a serem tomadas em cada um dos casos.

Durante tais visitas, uma paciente com internação já prolongada expressou espontaneamente seu desejo de relatar suas experiências e sentimentos ao longo da internação, no que foi acolhida por um dos autores do presente estudo, sendo estabelecido um meio de contato entre o autor e a paciente para que, quando ela se sentisse preparada, encaminhasse o relato de sua experiência, para posterior confecção de um relato de caso.

Passados seis meses após o fim de sua internação, a paciente retornou o contato, encaminhando seu relatório, por escrito. Expressou aí suas experiências durante o diagnóstico, transferência para hospital especializado e diversas internações, bem como a experiência de parto e puerpério. Autorizou, neste momento, a revisão de seu prontuário médico pelo grupo de pesquisa.

Foi então realizada a revisão do prontuário médico por dois médicos obstetras, para obtenção das informações referentes ao seu diagnóstico e complicações ocorridas ao longo da gestação, bem como a indicação de resolução da gravidez e evolução no puerpério imediato e mediato. A revisão do prontuário foi feita de forma individual pelos dois médicos e, em seguida, os achados foram comparados entre si. Pontos obscuros ou divergentes nas revisões individuais foram elucidados por reavaliação conjunta sob supervisão de um terceiro obstetra.

O relato pessoal da paciente foi submetido a avaliação por dois médicos obstetras, os quais buscaram avaliar cronologicamente os trechos de forma a integrá-los às informações obtidas na revisão do prontuário médico. Na construção do presente estudo, as informações médicas e as experiências pessoais da paciente foram listadas e integradas entre si. O relato da paciente foi traduzido para a língua inglesa. Para tanto, uma tradução inicial para a língua inglesa foi realizada por um dos autores e submetida a revisão de outros dois autores, de forma a garantir que a versão da língua portuguesa para a inglesa fosse o mais genuína possível.

Após tais procedimentos, foi escrita a versão final do artigo, nos quais se combinaram os relatos médicos e as impressões pessoais da paciente, organizados à partir de uma perspectiva cronológica dos fatos. Esta versão foi submetida a avaliação e aprovação da paciente, conforme os pressupostos éticos mais recentes disponíveis na literatura para a publicação de relatos de caso. Ao fim foi obtida a concordância por escrito da paciente para a publicação do seu relato (Anexo 5).

A construção do relato de caso seguiu as premissas disponíveis na literatura científica para a publicação deste tipo de artigo científico, conhecidas como CARE (Consensus-based Clinical Case Reports Guideline)¹⁰⁷. A premissa ética elaborada por este time de especialistas estabelece que relatos de caso não necessitam, obrigatoriamente, serem previamente avaliados por comitês de ética em pesquisa, quando for possível a obtenção de autorização junto aos sujeitos dos quais os casos serão relatados.

Estabelece-se que a obtenção da autorização deve acontecer antes da revisão do caso e após a finalização do manuscrito, sempre por escrito e após o sujeito ter acesso ao seu conteúdo. É importante que sejam omitidas informações quanto ao serviço de saúde no qual o caso ocorreu, bem como devem ser omitidas quaisquer informações que permitam identificar o sujeito.

4. RESULTADOS

4.1: ARTIGO 1 - Preterm preeclampsia and timing of delivery: a systematic literature review.



Systematic Review

Preterm Preeclampsia and Timing of Delivery: A Systematic Literature Review*

*Pré-eclâmpsia pré-termo e o melhor momento para a resolução da gestação: revisão sistemática da literatura**

José Paulo de Siqueira Guida¹ Fernanda Garanhani Surita¹ Mary Angela Parpinelli¹ Maria Laura Costa¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Address for correspondence: Maria Laura Costa, Rua Alexander Fleming, 101, 13083-881, Campinas, SP, Brazil
(e-mail: mlaura@unicamp.br).

Rev Bras Ginecol Obstet

Abstract

Introduction Preeclampsia, a multifactorial disease with pathophysiology not yet fully understood, is a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially when preterm. The diagnosis is performed when there is an association between arterial hypertension and proteinuria or evidence of severity. There are unanswered questions in the literature considering the timing of delivery once preterm preeclampsia has been diagnosed, given the risk of developing maternal complications versus the risk of adverse perinatal outcomes associated with prematurity. The objective of this systematic review is to determine the best timing of delivery for women diagnosed with preeclampsia before 37 weeks of gestation.

Methods Systematic literature review, performed in the PubMed database, using the terms *preeclampsia*, *parturition* and *timing of delivery* to look for studies conducted between 2014 and 2017. Studies that compared the maternal and perinatal outcomes of women who underwent immediate delivery or delayed delivery, in the absence of evidence of severe preeclampsia, were selected.

Results A total of 629 studies were initially retrieved. After reading the titles, 78 were selected, and their abstracts, evaluated; 16 were then evaluated in full and, in the end, 6 studies (2 randomized clinical trials and 4 observational studies) met the inclusion criteria. The results were presented according to gestational age range (< 34 weeks and between 34 and 37 weeks) and by maternal and perinatal outcomes, according to the timing of delivery, considering immediate delivery or expectant management. Before 34 weeks, the maternal outcomes were similar, but the perinatal outcomes were significantly worse when immediate delivery occurred. Between 34 and 37 weeks, the progression to severe maternal disease was slightly higher among women undergoing expectant management, however, with better perinatal outcomes.

Keywords

- preeclampsia
- delivery
- prematurity
- preterm preeclampsia

* This revision is part of the Project Series, Guidelines and Recommendations of the Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO, elaborated by the Specialized National Committees in Hypertension in Pregnancy.

received
December 8, 2016
accepted
May 18, 2017

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604103>.
ISSN 0100-7203.

Copyright © by Thieme Revinter
Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms

Conclusions When there is no evidence of severe preeclampsia or impaired fetal well-being, especially before 34 weeks, the pregnancy should be carefully surveilled, and the delivery, postponed, aiming at improving the perinatal outcomes. Between 34 and 37 weeks, the decision on the timing of delivery should be shared with the pregnant woman and her family, after providing information regarding the risks of adverse outcomes associated with preeclampsia and prematurity.

Resumo

Introdução A pré-eclâmpsia, doença multifatorial e com fisiopatologia ainda não totalmente estabelecida, é importante causa de morbimortalidade materna e perinatal, especialmente quando pré-termo. O diagnóstico é realizado quando há associação entre hipertensão arterial e proteinúria ou evidência de gravidade. Existem questionamentos na literatura se, frente ao diagnóstico de pré-eclâmpsia, a resolução da gravidez deve ser imediata ou postergada, considerando o risco de desenvolvimento de complicações maternas versus os resultados perinatais associados à prematuridade. O objetivo desta revisão sistemática é estabelecer o melhor momento de resolução da gestação em mulheres com pré-eclâmpsia antes das 37 semanas.

Metodologia Revisão sistemática da literatura, realizada na base de dados PubMed, usando os termos *preeclampsia parturition* e *timing of delivery*, para encontrar estudos feitos entre 2014 a 2017. Foram selecionados estudos que comparassem os desfechos maternos e perinatais de mulheres submetidas a resolução imediata ou a postergação do parto, na ausência de evidência de pré-eclâmpsia grave.

Resultados Foram localizados 629 artigos; após leitura dos títulos, 78 foram selecionados. Realizada avaliação dos seus resumos, 16 foram avaliados na integralmente e, finalmente, 6 estudos preencheram os requisitos de inclusão (2 ensaios clínicos randomizados e 4 estudos observacionais). Os resultados foram apresentados conforme a faixa de idade gestacional (≤ 34 semanas, e entre 34 e 37 semanas) e a avaliação dos desfechos maternos e perinatais. Antes das 34 semanas, os resultados maternos foram semelhantes; entretanto, os desfechos perinatais foram significativamente piores quando houve resolução imediata. Entre 34 e 37 semanas, a progressão para doença materna grave foi discretamente maior entre as mulheres submetidas a conduta expectante; entretanto, os desfechos perinatais foram melhores quando o parto foi postergado.

Conclusões Na ausência de evidências de pré-eclâmpsia grave ou de prejuízo da vitalidade fetal, o parto deve ser postergado, principalmente antes das 34 semanas, com vigilância materna e fetal rigorosas. Entre 34 e 37 semanas, a decisão deve ser compartilhada com a gestante e sua família, após esclarecimento sobre os desfechos adversos associados à pré-eclâmpsia e prematuridade.

Palavras-Chave

- ▶ pré-eclâmpsia
- ▶ parto
- ▶ prematuridade
- ▶ pré-eclâmpsia pré-termo

Introduction

Hypertensive disorders occur in 2 to 8% of pregnancies,¹ and are a major cause of maternal morbidity and mortality, accounting for 25.7% of maternal deaths in Latin America.² In Brazil, preeclampsia is the leading cause of severe maternal morbidity, and its primary complication, eclampsia, is the most prevalent cause of maternal death.³ Preeclampsia can present with various conditions ranging from mild forms of hypertension, sometimes with no need for antihypertensive drugs, to severe forms with possible serious complications, which require intensive care.⁴

Gestational hypertension is defined as the occurrence of systolic blood pressure levels > 140 mm Hg or diastolic

blood pressure > 90 mm Hg.⁵ Preeclampsia is traditionally diagnosed when, associated with gestational hypertension at a gestational age ≥ 20 weeks, significant proteinuria appears (≥ 0.3 g in a 24-hour urine test), or there is end organ damage: renal (serum creatinine > 1.1 mg/dL), hepatic (transaminases > 70 U/L, bilirubin > 1.2 mg/dL), cerebral (headache, seizures, posterior reversible encephalopathy syndrome [PRES]), hematologic (thrombocytopenia $< 100,000/\text{mm}^3$ or lactic dehydrogenase ≥ 600 U/L), or pulmonary (pulmonary edema, dyspnea not attributable to another cause).⁶

Although it has been recognized as a disease for over one hundred years, the pathophysiology of preeclampsia is not yet fully understood.⁷ Previous studies have demonstrated

histopathological differences between placentas of healthy women and those of women with preeclampsia,⁸ and, for several decades, it has been understood that the disease is mediated by endothelial dysfunction due to placental malperfusion.⁹ The hypothetical “two-stage” model suggests that a poorly perfused placenta (stage 1: without clinical symptoms) due to inadequate uterine spiral artery remodeling releases antiangiogenic factors into the circulation (stage 2), and this determines the clinical manifestation of preeclampsia.¹⁰ Delivery, and consequent removal of the placenta, is the only effective treatment.⁷

Modern obstetric practices recommend taking maternal and fetal conditions into account in maternal-fetal care, to ensure the safe monitoring of the pregnancies and achieve the best outcomes for both mothers and newborns. Preeclampsia, a disease with a high association with morbidity and mortality,^{3,11} is a classic example of this dichotomous situation, in which it is sometimes necessary to postpone the delivery to protect maternal health.¹² Approximately 13% of cases of preeclampsia develop before 34 weeks of gestation, and 32% develop between 34 and 37 weeks,¹³ and are associated with high risk of maternal complications,¹⁴ as well as a high rate of medically-indicated premature births.^{15–17}

While immediate delivery in cases of preeclampsia at over 37 weeks of gestation improves the maternal and perinatal outcomes,^{18,19} the scientific evidence is still inconclusive regarding the best timing of delivery in the event preterm preeclampsia is diagnosed, due to complications related to prematurity. The goal of the expectant management is to reduce the impact of medically-indicated premature births. However, maternal and fetal surveillance is necessary, and the presence of any serious signs should lead to delivery regardless of the gestational age.^{18,19}

The objective of this review is to provide an update on the available evidence on the best timing of delivery once preterm preeclampsia has been diagnosed.

Methods

A systematic literature review was performed to investigate the best timing of delivery for women who develop preeclampsia before a gestational age of 37 weeks. The review considered 3 years, from January 2014 to February 2017, and we used the PubMed database. The Medical Subject Headings selected were *preeclampsia*, *parturition* and *timing of delivery*, combined in the following way: *preeclampsia AND (parturition OR timing of delivery)*. Observational studies and clinical trials were included; systematic reviews, guidelines and meta-analyses were excluded. The search was limited to studies published in English or Portuguese.

The research protocol for this review was created in accordance with the patient, intervention, comparison and outcome (PICO) strategy.²⁰ For the research protocol, the “patients” were defined as women who developed preeclampsia before 37 weeks of gestation; “intervention” was defined as delivery within 24 hours of the diagnosis of preeclampsia; a “comparison” was made in relation to the

expectant management; and the “outcomes” considered were the maternal (progression to severe preeclampsia, eclampsia, hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels (HELLP) syndrome, other serious maternal morbidities, or maternal death) and fetal (prenatal death, admission to an intensive care unit [ICU], or respiratory disorders) outcomes. The current study followed all recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement.²¹

The search identified a total of 629 studies. After an analysis of the titles by 2 independent reviewers, 78 articles were selected. After carefully reading the abstracts of these articles, 16 were selected to be fully read and, afterwards, 6 were included in the analysis of this review, 4 of which were observational studies,^{13,14,22,23} and 2, clinical trials^{24,25} (→ Fig. 1).

A brief description of each of the studies included is presented in → Table 1. The results are shown according to the gestational age of preeclampsia onset (before 34 weeks and between 34 and 37 weeks).

Results

Preeclampsia Onset Prior to 34 Weeks

The observational studies showed that women with early-onset preeclampsia had more severe conditions upon developing the disease,¹³ and were more frequently subject to serious maternal morbidities such as renal failure, sepsis, the need for a hysterectomy or blood transfusion, and increased risk of maternal death,¹⁴ with higher cesarean rates (70%).¹³ When preeclampsia was diagnosed before 30 weeks, there was an association with fetal growth restriction (FGR), and the interval to delivery was shorter.²³ Progression to severe preeclampsia occurred in almost half (43%) of the women under expectant management.¹³

On perinatal outcomes, the observational studies presented a high incidence of FGR,¹⁴ leading to lower birth weights among women with preeclampsia; almost 1/3 (32%) were below the 10th percentile in weight for their gestational age. There was also a high rate of perinatal mortality (80/1,000 live births).¹³

Onset of Preeclampsia between 34 and 37 Weeks

Among the women who developed preeclampsia between 34 and 37 weeks, the results of the observational studies had a wide range of findings: the progression to severe forms of the disease was as high as 51% and 35%^{13,23} in 2 of the considered studies, and as low as 5% in the other.²² The association with the risk of complications, even though significantly lower when compared with the women with early-onset preeclampsia, was only observed in one of the studies evaluated.¹⁴ Among the clinical trials, one of them, with 703 women, showed that the option of expectant management added 5 to 10 days to the gestation, with no significant increase in maternal complications, such as HELLP syndrome, thromboembolic events, placental abruption, eclampsia and maternal death.²⁴ Another study involving 169 women found a significant difference in the progression

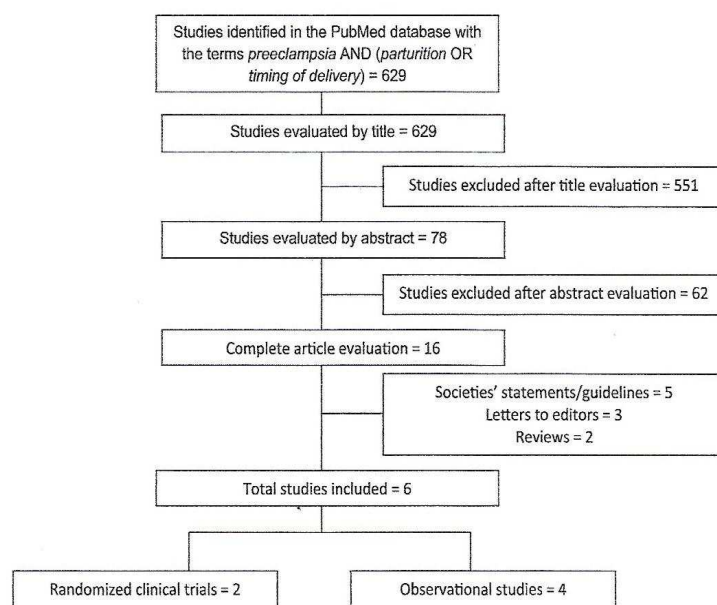


Fig. 1 Flowchart for the selection of articles for the systematic review.

to other severe forms of the disease among women under expectant management (41% versus 3%).²⁵

Considering the perinatal outcomes, one of the observational studies identified significant weight gain at birth in the comparison between expectant management and immediate delivery, as well as a lower need for ICU admission and decreased risk of perinatal death.¹³ One of the clinical trials indicated similar perinatal outcomes in the two groups,²⁵ while another showed an increased risk of significant neonatal complications for newborns who were delivered immediately compared with cases in which expectant management was adopted.²⁴

Discussion

Women with preterm preeclampsia had a greater risk of medically-indicated premature birth; however, if there were no signs of severe maternal complications or impaired fetal well-being during close surveillance, delaying delivery when preeclampsia is diagnosed before 37 weeks (and especially in cases of early-onset preeclampsia) improved the neonatal outcomes, without major harm to the maternal health.

Previous systematic reviews with a similar scope and different temporal profiles have confirmed the low number of clinical trials that compare expectant management and immediate delivery in relation to the maternal and perinatal outcomes of preterm preeclampsia.^{26,27} Conducting clinical trials for diseases with high morbidity and mortality and low frequency, as is the case of early-onset preeclampsia, can be challenging, due to the difficulties in implementing inclusion protocols and carrying out the studies, in

addition to the ethical issues involved. In this context, it is important to consider the need for further studies, preferably multicenter ones, including various high and low-income settings.

Expectant management is possible for cases of preeclampsia when the gestational age at diagnosis is < 37 weeks, and the major goal is improving perinatal outcomes, especially reducing neonatal complications; however, the management should be reevaluated if there are signs of progression to severe forms of preeclampsia, or if there is evidence of impaired fetal well-being (–Table 2). The occurrence of severe preeclampsia is diagnosed in the presence of any of the following criteria: systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg; diastolic blood pressure ≥ 110 mm Hg, with no response to treatment after 4 hours; eclampsia (seizures); and persistence, worsening or association of laboratory markers, such as platelet counts $< 100,000/\text{mm}^3$, aspartate transaminase (AST) > 70 U/L, and creatinine > 1.1 mg/dL. Fetal growth restriction, oligohydramnios, changes in the umbilical artery observed by Doppler assessment, and non-reassuring cardiotocography are indications of impaired fetal well-being, and demand surveillance. Clinical symptoms such as pulmonary edema and right hypochondrium pain not attributable to other causes, or brain disorders, such as headaches, and visual disorders (scotomas, obnubilation) are also considered reasons for interrupting the expectant management. In the absence of such clinical signs or laboratory or ultrasound findings, the delivery should reach term (37 weeks).¹⁸

Early-onset preeclampsia, before 34 weeks, occurs less frequently than the late-onset (after 37 weeks) form of the

Table 1 Studies included in this systematic review, with presentation of the type of study, number of participants and main findings

Authors, year, country	Type of study	Partic.	Main findings
Owens et al, 2014, USA ²⁵	RCT	183	Expectant management: 75 cases; immediate delivery: 94 cases. Progression to severe preeclampsia: 41% versus 3% (expectant management versus immediate delivery: significant difference). Most common diagnostic criterion of severe preeclampsia: severe hypertension ($> 160 \times 110$ mm Hg). Newborn with weight below the 10th percentile: 15% versus 20% (expectant management versus immediate delivery: no significant difference). Admission to neonatal ICU: 19% versus 21% (expectant management versus immediate delivery: no significant difference). Respiratory distress syndrome: 8% versus 12% (expectant management versus immediate delivery: no significant difference).
Broekhuijsen et al, 2015, Holland ²⁴	RCT	703	Expectant management: 351 cases; immediate delivery: 352 cases. Occurrence of maternal complications: 3.1% versus 1.1% (expectant management versus immediate delivery: no significant difference). HELLP syndrome: 2% versus 1% (expectant management versus immediate delivery: no significant difference). Occurrence of perinatal complications: 1.7% versus 5.7% (expectant management versus immediate delivery: significant difference; relative risk: 3.3). Admission to neonatal ICU: 3.7% versus 7.4% (expectant management versus immediate delivery: significant difference; relative risk: 2.0). Transient tachypnea: 1.7% versus 5.7% (expectant management versus immediate delivery: significant difference; relative risk: 3.3).
Lisonkova et al., 2014, USA ¹⁴	RO	670,120	Increased incidence of preeclampsia in the studied period (2000 to 2008), from 2.9% to 3.1%. Early-onset preeclampsia = 0.3%, and late-onset = 2.7%, with a 4.5% increase in the incidence of early-onset preeclampsia. The maternal mortality rate ^b among women with early-onset preeclampsia was 4 times higher than for those with late-onset (42.1 versus 11.2). Severe maternal morbidity ^c was higher among women with early-onset preeclampsia (12.2 versus 5.5). Increased risk of cardiovascular, respiratory, neurological, kidney and liver complications among women with early-onset compared with late-onset preeclampsia.
Pettit et al, 2015, Australia ¹³	RO	696	Early; late; term. Incidence: 13%; 32%; 55%. Cesarean section rate: 70%; 55%; 44%. Severe hypertension: 43%; 35%; 31%. Fetal growth restriction: 32%; 18%; 15%. Perinatal mortality: ^a 80, 10, 5
Helou et al, 2016, Australia ²²	RO	516	Incidence of preeclampsia: 3.5%. Mean gestational age at delivery among women with preeclampsia: 36 weeks. Fetal growth restriction: 21.7%. Admission to neonatal ICU: 28.5%. In 77% of the cases of late-onset preeclampsia, the women underwent expectant management, with progression to severe preeclampsia in 5.2% of the cases.
McKinney et al, 2016, USA ²³	RO	199	Incidence of fetal growth restriction in women with late-onset preeclampsia: 31%. Progression to severe preeclampsia: 51.1% (among normal fetuses) and 42.9% (among fetuses with growth restriction). The interval to delivery was significantly shorter in women with fetal growth restriction (median [interquartile range] of 3 [1.6] days versus normal growth, 5 [2.12] days; $p < 0.001$).

Abbreviations: HELLP, hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels; ICU, intensive care unit; Partic., number of participants; RCT, randomized clinical trial; RO, retrospective observational. Notes: ^aPer thousand births; ^bper group of 100,000 births; ^cfor any severe maternal morbidity, per group of 100 births.

Table 2 How to talk with pregnant mothers and their families about the risks, benefits and uncertainties of immediate delivery versus expectant management when preterm preeclampsia is diagnosed (adapted from Chappell, Milne e Shennan, 2015)¹⁸

- Explain what is happening with her and her baby; clarify that she is not guilty of the occurrence of preeclampsia, which can happen to anyone. Explain that the team is available to answer her questions. Go over the symptoms that she must immediately report: headache, vomiting, abdominal pain, changes in vision such as blurred vision or flashes, sweating of the face, feet or hands, and reduced fetal movement.
- Explain why she is being hospitalized and the importance of staying, to improve outcomes in case of emergency.
- Inform her that preeclampsia is generally resolved with delivery and removal of the placenta. Say that as long as it is receiving nutrients, the best place for the baby is inside the mother, but if the situation changes, delivering the baby and receiving neonatal care may be better.
- Explain the two possibilities: labor induction or cesarean section (if indicated) in the next 24 hours, or remaining in the hospital until 37 weeks or before, if there are any changes in her clinical condition. At 37 weeks, delivery is the best option.

disease, but it is associated with higher maternal morbidity and mortality.¹⁴ Early-onset preeclampsia is more frequently observed in women suffering from chronic hypertension,²⁸ and is also more frequent among primiparous women and those with diabetes.¹⁴ In women with previous hypertension, diagnosing preeclampsia can be challenging. Therefore, initial screening for proteinuria, seeking any pregestational disease, and knowledge of the initial blood pressure levels are important at the beginning of the antenatal care.²⁸ Furthermore, women who develop early-onset preeclampsia are at a greater risk of developing several serious complications, such as acute renal failure, respiratory morbidities, cardiomyopathies, sepsis and a chance of maternal death nine times higher.¹⁴

Preeclampsia that develops between 34 and 37 weeks, also called preterm late-onset preeclampsia, is more frequent than early-onset preeclampsia, but with reduced severity.^{13,14} Women aged between 20 and 34 years are the most prone, as well as those with diabetes and those with male fetuses.¹⁴ Smoking is associated with a lower incidence of this condition in this gestational age range.¹⁴

In countries with socioeconomic development similar to Brazil, hypertensive disorders are the major reason for medically-indicated premature births, with increased rates of cesarean section (c-section).²⁹ Nevertheless, clinical trials have shown that preterm labor induction, when indicated, could reduce the occurrence of c-sections by ~ 40%.^{24,25} Therefore, when preeclampsia occurs, the route of delivery should preferably be vaginal. Induced labor should be considered when there is maternal clinical stability, good fetal well-being, a favorable cervix, and the gestational age is > 32 weeks. A multidisciplinary approach is required, with the support of the anesthesia and neonatal teams.¹⁸

The decision toward immediate delivery should not be mistaken with an emergency or sudden delivery. It is important to establish that, when choosing immediate delivery, the studies considered "immediate" a delivery within 24 hours, prioritizing the maternal clinical condition, including the use of magnesium sulfate, intravenous antihypertensive drugs, or corticosteroid therapy, when indicated, as well as a programmed transfer to a center with maternal and neonatal ICUs.^{18,24,25}

Current data support the idea that early-onset preeclampsia may be a more serious condition than late-onset preeclampsia. However, when it is possible to delay the timing of

the delivery beyond 34 weeks, there is a considerable improvement in perinatal outcomes. The study by Pettit et al, which had a significant number of cases ($n = 696$),¹³ showed that the women who developed early-onset preeclampsia had a mean gestational age at delivery of 33 weeks, compared with 38 weeks for late-onset (term preeclampsia), with higher incidence of c-sections (70%) among women with early-onset preeclampsia. The perinatal mortality rate in this group was 80/1,000, but dropped to 10/1,000 in cases of preterm late-onset preeclampsia (between 34–37 weeks), and to 5/1,000 in cases of term preeclampsia (≥ 37 weeks).

In cases of early-onset preeclampsia with FGR, it is essential that women be followed in a hospital with the resources to monitor the fetal well-being, and that is also equipped with a neonatal ICU. In such situations, the decision to transfer the patient or to use corticoids for fetal lung maturity should not be delayed, since the interval between diagnosis and delivery is usually very short, even among expectant management cases.²³

A systematic review with a meta-analysis of clinical studies conducted up to 2014 was published in 2017.³⁰ It showed that the maternal outcomes did not worsen, despite a significant difference in the occurrence of placental abruption in women who underwent expectant management after the diagnosis of early-onset preeclampsia. In terms of perinatal outcomes, the mortality rate in both groups was similar; however, there was a higher occurrence of complications, such as the need for ventilatory support, intraventricular hemorrhage and hypoxic-ischemic encephalopathy among the newborns of women who underwent an elective delivery before 34 weeks of gestation for severe preeclampsia compared with those undergoing expectant management. The results highlight the importance of larger studies to draw more definitive conclusions, especially considering the maternal outcomes. A similar conclusion was also reached in the latest Cochrane review on the subject.²⁶

To evaluate preeclampsia outcomes and the ideal timing of delivery for women between the 34th and 37th weeks of gestation, a Dutch group conducted a major study (HYPTAT-II)²⁴ that included ~ 700 women randomized into 2 groups: scheduled birth (labor induction or c-section) within 24 hours of the diagnosis of preeclampsia, and expectant management until 37 weeks of gestation. The women included in this study had been diagnosed with

gestational hypertension or preeclampsia, with no evidence of severe features, and adequate fetal well-being. The maternal outcomes, including thromboembolic events, pulmonary edema, HELLP syndrome, eclampsia, placental abruption and maternal death, were similar between the two groups, with a mean period of seven days between diagnosis and birth among the expectant management group. In terms of perinatal outcomes (Apgar score < 7 at the 5th minute, cord blood acidosis, neonatal ICU admission, perinatal death, neonatal infection, hypoglycemia, transient tachypnea, meconium aspiration syndrome, pneumothorax, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, seizures, and necrotizing enterocolitis), there was a 3.3 times greater relative risk among women who underwent immediate delivery in comparison to those who had the delivery postponed. Thus, the authors established that there is no justification for immediate delivery when there is no severe maternal or fetal condition, given the perinatal complications resulting from prematurity.

An American study published in 2014²⁵ with a design similar to the Dutch study,²⁴ but with far fewer included cases (169), showed a progression to severe preeclampsia in 41% of the women under expectant management, compared with only 3% of those who underwent immediate delivery. Considering the perinatal outcomes, the birth weight reduction was only around 300 g in the cases of immediate delivery, with no difference in the other studied outcomes. Therefore, the authors suggested that the timing of the delivery should be immediate, and that expectant management should only be considered in selected cases. Nevertheless, the small number of women, associated with the single-center nature of the study, is a weak point of the study that must be considered.

As in the American study,²⁵ the study that preceded the HYPITAT-II,²⁴ HYPITAT-I,¹⁹ provided evidence that expectant management in cases of preeclampsia after 36 weeks heightened the risk of occurrence of maternal complications, without improvement in fetal outcomes. HYPITAT-II, which evaluated more women at more institutions, did not confirm the findings of the initial study.

Two meta-analyses^{27,30} published in 2017 demonstrated that immediate delivery, if preeclampsia is diagnosed after 34 weeks, reduces the occurrence of maternal complications, including HELLP syndrome. With respect to the perinatal outcomes, after 34 weeks, 1 meta-analysis³⁰ did not observe neonatal or fetal deaths in either group. However, it did not evaluate the occurrence of various significant complications among the newborns. The other meta-analysis²⁷ stated that there were large differences among the studies that were selected, which did not enable further statistical evaluations, but the analysis showed a greater occurrence of respiratory distress and need for admission to an ICU among newborns whose birth occurred immediately after the diagnosis of preeclampsia compared with those whose mothers were under expectant management.

According to various studies, it is prudent to consider admission to a hospital that has intensive neonatal and adult care for women diagnosed with preeclampsia between 34

and 37 weeks, and close maternal and fetal surveillance, considering the risks of progression of the disease. Referral centers should provide adequate training on how to deal with severe cases, with special attention regarding how to provide adequate guidance to the woman and her family, considering information about outcomes and follow-up, sharing responsibility in the decision-making, especially between 34 and 37 weeks of gestation. Awareness of the relevant symptoms that should be promptly communicated to the care team is also key (→ Table 2).¹⁸

As far as the follow-up of the women who choose the expectant management, the recommendations are blood pressure monitoring at least every six hours, and laboratorial tests every two days or less, at the physician's discretion. The fetal well-being evaluation should entail an ultrasound with Doppler velocimetry at the time of admission and then weekly, or at shorter intervals, at the physician's discretion. A cardiotocography should also be performed for fetal well-being assessment.¹⁸

The use of magnesium sulfate to prevent eclampsia has already been substantiated, and recent meta-analyses have proven its role in reducing seizures and potentially decreasing maternal mortality.³¹ This effect has been confirmed in studies outside the controlled environments of clinical trials, indicating that its use in the daily practice is associated with a reduction in eclampsia cases.³² Nevertheless, there are known obstacles to its use, such as difficulty obtaining it in primary care facilities and lack of knowledge, or lack of well-established clinical protocols for its use,³³ which impacts on its routine use to decrease preeclampsia complications.

More recently, studies showed that magnesium sulfate serves as a neuroprotective medication for fetuses in cases of imminent premature birth, especially under 32 weeks, reducing the occurrence of cerebral palsy.³⁴⁻³⁶ No maternal complications associated with its use have been observed. The recommendation is to administer a loading dose of 4 g, followed by 1 g every hour. The infusion of magnesium sulfate, when used for fetal neuroprotection, should be stopped immediately after birth.

The clinical use of biomarkers for risk prediction, preclinical diagnosis, and to determine cases more prone to develop clinical complications is being extensively studied, with important breakthroughs in the last decade due to a better understanding of the pathophysiology of preeclampsia.³⁷ The role of angiogenic and antiangiogenic biomarkers is unfolding, and technologies that enable their adequate and precise assessment are being developed, so that the results will ensure the predictive, diagnostic and prognostic approaches.³⁸ The main biomarkers that have been studied are placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). All are highly sensitive in diagnosing early-onset preeclampsia, but demonstrate worse results for identifying late-onset preeclampsia.³⁹ Many studies to determine the best timing and how to implement those tests in the daily clinical practice are currently ongoing.⁴⁰⁻⁴² Future studies, and the association of biomarkers with ultrasound findings,

Table 3 Timing of delivery recommendations for women diagnosed with preeclampsia before 34 weeks

- Early-onset preeclampsia is less frequent than late-onset preeclampsia, but is more severe.
- It occurs more frequently in primiparas, and is associated with maternal comorbidities, such as chronic hypertension and diabetes.
- The difference between uncontrolled chronic hypertension and superimposed preeclampsia depends on early, adequate and quality antenatal care, with an investigation of the complications associated with hypertension, which should be performed as soon as possible, checking whether any target organs have been affected, such as: the kidneys (urea dosage, creatinine and proteinuria) the heart (electrocardiogram, chest X-ray and cardiological assessment, with other tests, if necessary) and the eyes (eye exam to identify hypertensive retinopathy).
- Women with early-onset preeclampsia are more prone to serious complications during pregnancy and the postpartum period, as well as to an increased risk of death.
- Early-onset preeclampsia is an important determining factor for medically-indicated preterm birth, with increased perinatal mortality arising from this condition.
- The latency time between the diagnosis of early-onset preeclampsia and the timing of the delivery is generally short (less than one week); therefore, measures such as antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturity and transfer to hospital units with more support (maternal and neonatal intensive care units) should not be delayed.
- There is no definitive evidence in the literature on the best timing of delivery. The decision upon expectant management should consider close maternal and fetal surveillance, and if there is impaired maternal or fetal health, delivery should be performed, with adequate measures for better clinical support, such as the use of magnesium sulfate to prevent eclampsia.

promise to improve the prediction of preeclampsia and its early management with measures that can reduce the morbidity and mortality associated with the disease.³⁹

Preeclampsia can be a devastating event for many women, but most survive and may choose to become pregnant again. There is conflicting information in the literature regarding the chance of preeclampsia recurring in future gestations. Individual studies have shown that the occurrence of preeclampsia substantially increases the risk of recurrence in later gestations and, in such cases, the disease can develop earlier, with more severe complications.^{43,44} However, a meta-analysis based on individual participant data (IPD) showed that the rate of recurrence of preeclampsia was 21%, with this risk increasing if there was HELLP syndrome or FGR in the previous gestation. The study found that, in the event of recurrence, the forms of preeclampsia were less severe. However, it is relevant to note that few of the considered studies were from low or middle income settings.⁴⁵ It is essential, therefore, that these women receive proper counseling considering the risks, taking into

account their personal medical history, and how the disease manifested and progressed in the previous gestation. Among cases of severe early-onset preeclampsia, other underlying conditions should also be investigated postpartum, such as antiphospholipid syndrome, and interventions such as low dose aspirin and calcium (in places of low dietary intake) should also be performed.⁴⁶

In addition, women who have survived preeclampsia are at risk of developing cardiovascular diseases in the long term. A literature review published in 2015 evaluating the risk of acute myocardial infarction and strokes in women who had preeclampsia showed a greater risk of such outcomes, as well as an increased risk of developing chronic hypertension,⁴⁷ reinforcing that preeclampsia is a disease of endothelial dysfunction, which may not be resolved at the end of pregnancy.⁴⁸ Therefore, the literature provides evidence that preeclampsia is a risk factor for future cardiovascular disease, and that women who developed it should receive special care, similar to that provided for

Table 4 Timing of delivery recommendations for women diagnosed with preeclampsia between 34 and 37 weeks

- Although late-onset preeclampsia is more frequent, it is less serious than early-onset preeclampsia, and generally affects younger women (aged between 21 and 34 years).
- Evidence suggests that expectant management is not associated with the development of major maternal complications.
- Immediate delivery increases the risk of perinatal complications, especially those associated with prematurity, but it does not increase neonatal mortality.
- The decision on the timing of delivery should be shared with the patient and her family, and expectant management may be an option when there are no serious maternal conditions or impaired fetal well-being.
- Women with late-onset preeclampsia should be treated in a hospital environment, under strict clinical, laboratory and ultrasound surveillance.
- Clinical surveillance should be performed daily, with subsequent control of blood pressure (at least every six hours); the symptoms of severity should be clearly explained to the patient and immediately considered by the care team.
- The laboratory assessment should be serial (two times per week), or whenever the patient's clinical condition or symptoms worsen, searching for renal function, hepatic or hematological damages.
- The fetal well-being assessment should entail an ultrasound with Doppler velocimetry and cardiotocography at the time of admission and at least weekly, or at shorter intervals, depending on each case.
- Decompensated blood pressure, laboratory abnormalities (platelets < 100,000; aspartate transaminase > 70 U/L; creatinine > 1.1 mg/dL), clinical symptoms (epigastric or right hypochondrium pain, or neurological symptoms), or evidence of impaired fetal well-being determine immediate delivery.
- At 37 weeks, delivery should be performed, with possible labor induction.

other risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, obesity and smoking.⁴⁹ In the postpartum period, women with a history of preeclampsia should be informed about the interventions that have an impact on such risk factors, such as physical exercise and quitting smoking. If preeclampsia is understood as an endothelial disease, it also implies increased risks of developing chronic kidney disease during life, and this should also be assessed in the postpartum period.^{50,51}

The main recommendations found through this systematic review regarding the timing of delivery in women with early-onset preeclampsia are presented in **Table 3**, while the recommendations for those who developed preeclampsia between 34 and 37 weeks are presented in **Table 4**.

Conclusions

Preterm preeclampsia accounts for 3% to 25% of the cases of preeclampsia, but it is associated with serious maternal and perinatal complications.^{14,52} Obstetricians must be able to diagnose its occurrence and provide optimal and timely care to the mother and fetus, which includes a decision regarding the best timing of delivery. It is essential that this care be provided at a facility that has maternal and neonatal intensive care support. In cases of preterm preeclampsia, the studies examined in this review found that the expectant management is associated with better perinatal results. Therefore, it is suggested that the delivery be delayed when there are no maternal or fetal complications. Strict surveillance is important, and the decision should be shared with the mother, after providing her with clear information about the disease. New clinical trials, preferably multicenter ones, with standardization of the outcomes studied and inclusion of high- and low-income settings, are necessary to confirm the findings presented to date.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Contributions

The theme of this systematic review was defined by the Specialized Preeclampsia Committee. JPG and MLC performed the systematic literature review (independent assessment), and extracted data from each article included. FGS acted as a third reviewer, when there were any issues concerning the selection of the studies. JPG wrote the first version of the manuscript. MLC, MAP and FGS reviewed the first version, and then incorporated the suggestions from the other co-authors and members of the Specialized Preeclampsia Committee. All authors read and agreed with the final version of the article.

Acknowledgments

National Specialized Preeclampsia Committee of the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations: Ricardo Cavalli, Sergio Hofmeister de Almeida

Martins Costa, Leandro Gustavo de Oliveira, Elias Ferreira de Melo Júnior, Francisco Lázaro Pereira de Souza, Henri Augusto Korkes, Ione Rodrigues Brum, José Geraldo Lopes Ramos, Maria Laura Costa do Nascimento, Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto, Mário Dias Corrêa Junior, and Nelson Sass.

References

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33(03):130-137
- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(06):e323-e333
- Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One* 2014;9(05):e97401
- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(02):97-104
- Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al; Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49(03):242-246
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-644
- Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(06):1102-1113
- Brosens I. A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964;71:222-230
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(05):1200-1204
- Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009;30(Suppl A):S32-S37
- Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet* 2013;381(9879):1747-1755
- Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(01):264-268
- Pettit F, Mangos G, Davis G, Henry A, Brown MA. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. *Pregnancy Hypertens* 2015;5(02):198-204
- Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014;124(04):771-781
- Vogel JP, Souza JP, Mori R, et al; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;121(Suppl 1):76-88
- Delorme P, Goffinet F, Ancel PY, et al. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. *Obstet Gynecol* 2016;127(01):40-48
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84
- Chappell LC, Milne F, Shennan A. Is early induction or expectant management more beneficial in women with late preterm preeclampsia? *BMJ* 2015;350:h191
- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational

- hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9694):979–988
- 20 O'Sullivan D, Wilk S, Michalowski W, Farion K. Using PICO to align medical evidence with MDs decision making models. *Stud Health Technol Inform* 2013;192:1057
 - 21 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700
 - 22 Helou A, Walker S, Stewart K, George J. Management of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy: Could we do better? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016
 - 23 McKinney D, Boyd H, Langager A, Oswald M, Pfister A, Warshak CR. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(03):395.e1–395.e7
 - 24 Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, et al; HYPIAT-II study group. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPIAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2492–2501
 - 25 Owens MY, Thigpen B, Parrish MR, et al. Management of preeclampsia when diagnosed between 34–37 weeks gestation: deliver now or deliberate until 37 weeks? *J Miss State Med Assoc* 2014;55(07):208–211
 - 26 Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(07):CD003106
 - 27 Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD009273
 - 28 Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014;129(11):1254–1261
 - 29 Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, et al; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;121(Suppl 1):101–109
 - 30 Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(03):607–622
 - 31 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD000025
 - 32 McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynecol Obstet* 2012;118(02):90–96
 - 33 Lotufo FA, Parpinelli MA, Osís MJ, Surita FG, Costa ML, Cecatti JG. Situational analysis of facilitators and barriers to availability and utilization of magnesium sulfate for eclampsia and severe pre-eclampsia in the public health system in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:254
 - 34 Jacquemyn Y, Zecic A, Van Laere D, Roelens K. The use of intravenous magnesium in non-preeclamptic pregnant women: fetal/neonatal neuroprotection. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(05):969–975
 - 35 Locatelli A, Consonni S, Ghidini A. Preterm labor: approach to decreasing complications of prematurity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42(02):255–274
 - 36 Pryde PG, Mittendorf R. Using prophylactic, but not tocolytic, magnesium sulfate to reduce cerebral palsy related to prematurity: what dose, and what about infant mortality? *J Perinat Med* 2011;39(04):375–378
 - 37 Acharya A, Brima W, Burugu S, Rege T. Prediction of preeclampsia-bench to bedside. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(11):491
 - 38 Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012;58(05):837–845
 - 39 Anderson UD, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. First trimester prediction of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(09):584
 - 40 Klein E, Schlembach D, Ramoni A, et al. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS One* 2016;11(05):e0156013
 - 41 Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(02):161.e1–161.e11
 - 42 Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(01):58.e1–58.e8
 - 43 Giannubilo SR, Landi B, Ciavattini A. Preeclampsia: what could happen in a subsequent pregnancy? *Obstet Gynecol Surv* 2014;69(12):747–762
 - 44 Melamed N, Hadar E, Peled Y, Hod M, Wiznitzer A, Yogeve Y. Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(11):2248–2251
 - 45 van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(05):624.e1–624.e17
 - 46 Costa ML. Preeclampsia: Reflections on How to Counsel About Preventing Recurrence. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):887–893
 - 47 Lee G, Tubby J. Preeclampsia and the risk of cardiovascular disease later in life—A review of the evidence. *Midwifery* 2015;31(12):1127–1134
 - 48 Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2014;23(03):203–212
 - 49 Seely EW, Tsigas E, Rich-Edwards JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol* 2015;39(04):276–283
 - 50 Facca TA, Kirsztajn GM, Sass N. Preeclampsia (marker of chronic kidney disease): from genesis to future risks. *J Bras Nefrol* 2012;34(01):87–93
 - 51 van der Graaf AM, Toering TJ, Faas MM, Lely AT. From preeclampsia to renal disease: a role of angiogenic factors and the renin-angiotensin aldosterone system? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(Suppl 3):iii51–iii57
 - 52 Browne JL, Vissers KM, Antwi E, et al. Perinatal outcomes after hypertensive disorders in pregnancy in a low resource setting. *Trop Med Int Health* 2015;20(12):1778–1786

4.2: ARTIGO 2 - Worse Maternal and Fetal Outcomes according to increased Urinary Protein Excretion in Preeclampsia: a retrospective cohort.

Worse Maternal and Fetal Outcomes according to increased Urinary Protein Excretion in Preeclampsia: a retrospective cohort

Jose Paulo Siqueira Guida, MD¹, Danielle Cristina Miyamoto Araujo, MD¹, Elen Cristina Augusto de Sousa, MD¹, Mary Angela Parpinelli, PhD¹, Fernanda Garanhani Surita, PhD¹, Maria Laura Costa, PhD¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

Corresponding Author

Maria Laura Costa

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas; Tessalia Vieira de Camargo Street, 126, Cidade Universitaria, Campinas, Sao Paulo; CEP 13083-887 Brazil.

+55 19 981943677

lauracosta.unicamp@gmail.com

Conflicts of Interest statement

Jose Paulo Siqueira Guida: None declared.

Danielle Cristina Miyamoto Araujo: None declared.

Elen Cristina Augusto de Sousa: None declared.

Mary Angela Parpinelli: None declared.

Fernanda Garanhani Surita: None declared.

Maria Laura Costa: None declared.

Abstract

Introduction: Preeclampsia is an important cause of maternal mortality. Proteinuria is not a mandatory criteria for its diagnosis, however its intensity may be related to worse outcomes. We aim to assess the impact on maternal, perinatal and postpartum renal function of proteinuria levels in women with preeclampsia. **Materials and Methods:** retrospective cohort of women with preeclampsia, between 2009 to 2013 in a referral maternity hospital in Brazil. Women were divided in three groups, according to their proteinuria levels and maternal, perinatal and postpartum outcomes were reviewed. We evaluated progression to severe preeclampsia, hospitalizations, mode of delivery, use of magnesium sulphate, renal function, fetal wellbeing, gestational age, birthweight. Groups were compared and p values < 0.05 were considered significant. **Results:** 293 women were included and their baseline were similar. Chronic hypertension was the most common pre-existing condition. Gestational age at onset of preeclampsia decreased according to the increase in proteinuria levels. Gestational age at delivery was preterm, with more cases under 34 weeks among massive proteinuria group. Incidence of severe preeclampsia was lower and happened later among mild-proteinuria group. Cesarean section rates were above 80%. Majority of women remained proteinuric. **Conclusions:** amount of proteinuria impacted on maternal and perinatal outcomes. Proteinuria is not required for diagnosing preeclampsia, and its absence should not delay management of cases, however quantifying proteinuria intensity highlights women at greater risks. Women who presented preeclampsia shall have their renal function assessed postpartum to identify risk and further diagnose kidney diseases before clinical manifestations.

Keywords: Pre-eclampsia; Pregnancy; Gestational Hypertension; HELLP.

Key Message

In facilities where it is possible, amount of proteinuria in women affected by preeclampsia must be obtained. Women with proteinuria levels higher than

2g/24 hours are at risk for prematurity and complications, and must be followed in referral centers.

Introduction

Preeclampsia occurs in 2-8% of all pregnancies (1) and is a major cause of maternal morbidity, especially in low and middle-income settings (2). In Brazil, eclampsia is the most important cause of maternal death (3).

Preeclampsia is a two-stage disease, with a poorly perfused placenta in early second trimester, leading to the release of inflammatory factors in circulation and endothelial dysfunction in organs such as kidneys, liver, brain and others. Symptoms and complications associated with preeclampsia are multisystemic and related to insults that occur after endothelial lesions onset (4, 5).

Until early 2000s, quantifying proteinuria was a parameter to define severity of disease and values over 2g in 24-hour samples oftentimes determined pregnancy termination (6). Around 2010, international associations agreed that the amount of proteinuria should not determine pregnancy termination alone, since studies had shown that proteinuria levels did not correlate to poor maternal-fetal outcomes and in 2013 proteinuria was also no longer required for the diagnosis of preeclampsia (7, 8).

Results from other studies showed that greater levels of proteinuria are related to worse perinatal outcomes, probably due to early onset of the disease, however evidences on the impact of severity of proteinuria on maternal health are poorly known (6, 9).

It is important to describe clinical practice and management in cases of preeclampsia, after this change in protocols, especially in low and middle-income settings. Therefore, the aim of the current study is to assess the impact of proteinuria levels in women affected by preeclampsia.

Material and Methods

This is a retrospective cohort of women with preeclampsia treated from January 2009 to December 2013 at the Women's Hospital of the University of Campinas, a tertiary referral center for a catchment area of 3,100,000

inhabitants in southeastern Brazil. Women's Hospital is a public university hospital specialized in high-risk pregnancies care, delivering about 3,000 neonates per year.

Ethical Approval: obtained before data collection and individual informed consent was waived (Institutional Review Board number 34334914.4.0000.5404 and 34401314.9.0000.5404), since data was collected retrospectively, from medical charts.

Preeclampsia was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg in left lateral decubitus position and proteinuria $\geq$ than 300 milligrams in 24-hour urine sample, in pregnancies ≥ 20 weeks of gestation, according to a service protocol based on international guidelines. Severe preeclampsia was defined if any of the parameters were present: systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg or clinical or laboratorial findings suggesting organic dysfunction, as acute renal (creatinine ≥ 1.2 mg/dL) or hepatic (aspartate-alanil transferase ≥ 70 UI/L) failure, hemolysis (lactate dehydrogenase ≥ 600 UI/L), thrombocytopenia (platelets $\leq 100.000/\text{mm}^3$), or hyperbilirubinemia (bilirubin ≥ 1.2 mg/dL).

Identification of cases was performed through a search on the computer-based laboratorial system of the hospital, scanned to list all obstetric cases with 24-hour urine presenting proteinuria ≥ 300 mg. Data was crossed with birth registry system and women who did not deliver at the Hospital were excluded. Women with diagnosis of nephropathy prior to pregnancy were also excluded. Remaining women had their medical records reviewed to confirm preeclampsia diagnosis and details on maternal, perinatal and management outcomes.

Women were divided into three groups, according to the maximum amount of 24-hour proteinuria during pregnancy: A (mild proteinuria) $0.3\text{g}-<2\text{g}$; B (severe proteinuria) $2\text{g}-<5\text{g}$; and C (massive proteinuria) $>5\text{g}$. Medical charts were evaluated by three trained researchers, who filled a survey form for each woman. Researchers reviewed medical admissions each woman needed, and obtained data on disease diagnosis, progression, occurrence of complications, blood pressure levels, laboratorial and ultrasonographical findings, delivery and

perinatal outcomes. Data on postpartum evaluation was also retrieved, to access follow-up on hypertension-related diseases after pregnancy. Maternal and fetal outcomes were further compared among the three groups. Composite maternal adverse outcome was defined as the presence of any of the following: blood pressure $\geq 160 \times 110$ mmHg, severe preeclampsia, Hellp syndrome, lactate dehydrogenase ≥ 600 U/L, aspartate alaniltransferase ≥ 70 U/L, thrombocytopenia $\leq 100,000$ /mL, creatinine ≥ 1.2 mg/dL, placental abruption, seizures, visual or respiratory symptoms. Composite fetal adverse outcome was defined as the presence of any of the following: gestational age at delivery < 37 weeks, newborn weight $< 2,500$ g, Apgar index at 5th minute < 7 , fetal growth restriction, defined as an estimated weight on ultrasonographic examination < 10 th percentile adjusted to gestational age or antepartum/intrapartum fetal death.

Statistical Analysis: Data were then stored in Microsoft Excel 7 and EpiInfo 7.0 used for the statistical analysis. ANOVA and Mann-Whitney tests were used for categorical variables and t-student test for numerical variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statements were followed during the writing of this paper. Sample size for a 99% confidence level was previously estimated in 194 cases, considering a rate of 300 births/month in our facility and a preeclampsia incidence of 8% (1)

Results

Subject inclusion is detailed in the flowchart (Fig 1). 372 pregnant women with proteinuria in a 24h sample were initially identified. A total of 293 women were included in the present analysis and were further divided into three groups (A, B and C), according to the amount of proteinuria, as previously described (A = Proteinuria > 300 mg and ≤ 2 g/24hs; B = Proteinuria ≥ 2 and < 5 g/24hs; C = Proteinuria ≥ 5 g/24hs) (figure 1).

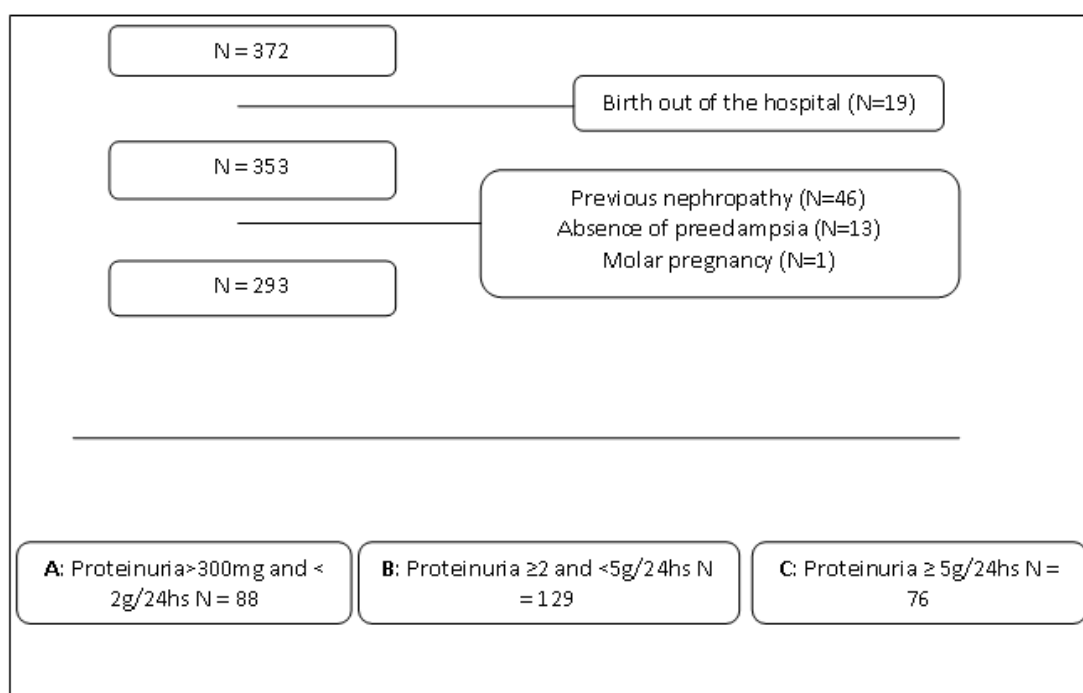


Figure 1: Chart of women included in this study.

Group A had 86 women with mild proteinuria (mean $0.77 \pm 0.45 \text{g/24h}$; range 0.3-2.0g), group B had 129 women with severe proteinuria (mean $3.08 \pm 0.77 \text{g/24h}$; range 2.52-4.97) and group C had 76 women with massive proteinuria (mean $9.2 \pm 4.0 \text{g/24h}$; range 5.12-23.57).

Women were mostly primiparous. Hypertension was the most common chronic disease among them, and the incidence of this condition was slightly higher in group A. Women with mild proteinuria had a significantly greater number of antenatal care visits, and they were mostly followed at the antenatal care of the study site (public, referral center), while groups B and C had antenatal care in public primary facilities, prior to hospital admission. All demographic and obstetrical characteristics are shown in table 1 and they were similar among all three groups.

Table 1 – Demographic and obstetrical characteristics of women according to

the amount of proteinuria

Demographical Characteristics	Proteinuria			p-value*
	A (Mild) 0.3g-<2g	B (Severe) 2g-<5g	C(Massive) >5g	
N	88	129	76	
Mean age (years)	29.38±6.84	27.86±7.28	27.88±6.59	NS
Race (%)				NS
White	44 (50)	75 (58.1)	39 (51.3)	
Non-White	44 (50)	54 (41.9)	37 (48.7)	
Parity (%)				NS
1	39 (44.3)	60 (46.5)	38 (50)	
2	15 (17.1)	30 (23.3)	17 (22.4)	
>2	34 (38.6)	39 (30.2)	21 (27.6)	
ANC visits ≤6 (%) ^A	28 (36.4)	31 (67.4)	21 (72.4)	<0.01
ANC of origin (%) ^B				0.02
ANC at study site	45 (51.7)	47 (36.4)	24 (32)	
Public primary care	40 (46.0)	81 (62.8)	47 (62.7)	
Private care	2 (2.3)	1 (0.8)	4 (5.3)	
Mean maternal weight (kg) ^C	89.3±19.8	82.9±18.5	85.0±28.9	NS
Chronic Hypertension (%)	36 (40.9)	30 (23.3)	20 (26.3)	0.02
Diabetes ^D (%)	22 (25.0)	16 (12.4)	11 (14.5)	0.04

*- χ^2 for categorical variables and ANOVA for numerical variables; p-values>0.05 were not considered significant. A – Missing: 11, 83 and 47, respectively. B – Missing: 1 in both A and C groups. C – Missing: 8, 84 and 49, respectively. D – Diagnosed prior or during pregnancy.

Women with mild proteinuria had a significantly lower occurrence of severe preeclampsia, and the overall gestational age at onset of preeclampsia on this group occurred two weeks later than in the other groups. Proteinuria $\geq 2\text{g}/24\text{hs}$ (groups B and C) was associated to severe blood pressure levels (systolic ≥ 160 and/or diastolic $\geq 110\text{mmHg}$). The incidence of a composite adverse maternal outcome was higher in women with massive proteinuria, however, when evaluated in separate, the incidence of HELLP syndrome, eclampsia, abruptio placentae or clinical manifestation of severity (e.g.: visual or respiratory symptoms) were similar in the three considered groups. Women with severe or massive proteinuria had significantly higher lactate dehydrogenase in peripheral

blood (>600mg/dl). Data is shown in table 2.

In our study, nine women had eclampsia (overall 3%), with a similar distribution among the three groups. Women who had eclampsia were previously healthy

Table 2 – Clinical manifestation, laboratorial findings and fetal ultrasonographic evaluation of women with preeclampsia, according to the amount of proteinuria

	Proteinuria			p-value*
	A (Mild) 0.3g-<2g	B (Severe) 2g-<5g	C(Massive) >5g	
N	88	129	76	
Severe Preeclampsia (SPE) (%)	54 (61.4)	104 (80.6)	62 (81.6)	0.001
Mean GA at the onset of SPE (weeks)	34,55±3,99	32,85±3,79	31,08±4,13	<0.01
SBP≥160 or DBP≥110mmHg (%)	49 (55.7)	93 (72.1)	52 (68.4)	0.04
HELLP syndrome (%)	13 (14.8)	16 (12.4)	10 (13.2)	NS
DHL ≥ 600mg/dl (%)	15 (17)	56 (43.4)	39 (51.3)	<0.01
AST > 70U/l/mL (%)	5 (5.7)	19 (14.7)	9 (11.8)	NS
Thrombocytopenia<100.000/mm ³ (%)	6 (6.8)	19 (14.7)	11 (14.5)	NS
Creatinine > 1.2mg/dL (%)	2 (2.3)	12 (9.3)	8 (10.5)	NS
Eclampsia (%)	3 (3.4)	5 (3.9)	1 (1.3)	NS
Visual symptoms (%)	36 (40.9)	49 (38)	32 (42.1)	NS
Respiratory symptoms (%)	1 (1.1)	7 (5.4)	4 (5.3)	NS
Abruptio placenta (%)	1 (1.1)	4 (3.1)	1 (1.3)	NS
Composite adverse maternal outcome	61 (69.3)	109 (84.5)	67 (88.2)	<0.01
Fetal growth restriction ^A (%)	15 (17.4)	32 (24.8)	25 (33)	NS
Oligoamnium ^A (%)	18 (20.4)	26 (20.2)	20 (26.3)	NS
Impaired UA Doppler ^B (%)	7 (7.9)	26 (20.2)	27 (35.5)	<0.01
Fetal death (%)	4 (4.5)	9 (7)	5 (6.6)	NS

*- X² for categorical variables and ANOVA for numerical variables. A – Fetal growth restriction and oligoamnium were defined by ultrasonography. B - We considered the occurrence of impaired Doppler in umbilical artery when, at least, pulsatility index was higher than percentile 95 for gestational age. DHL = Lactate- Dehydrogenase, AST = Aspartate-alanil transferase.

(with no reported comorbidities) and seizures occurred at the mean gestational age of 34 weeks among cases. All those women received magnesium sulfate and underwent care at intensive unit. No cases of fetal death among those women were reported, delivery occurred right after maternal stabilization, and mean birthweight was 2256±750g.

Ultrasonographic fetal evaluation did not show difference on the occurrence of fetal growth restriction (FGR) or oligoamnium between the three groups, however, groups B and C had a significant higher occurrence of impaired Doppler study in the umbilical artery. The occurrence of fetal death was around 5% in all studied groups, as also shown in table 2.

We reported 18 cases of fetal death (table 2), overall 6% of cases, with a similar distribution on the three groups. Gestational age at the onset of preeclampsia was earlier in women who had fetal death (26.6 ± 3.5 vs 33.2 ± 3.8 weeks, $p < 0.01$), and they had an increased occurrence of severe preeclampsia (94.4%).

Majority of women in our study had only one hospitalization, during which pregnancy resolution (delivery) occurred. Expectant at-home treatment after the diagnosis of preeclampsia happened in about one quarter of women with mild proteinuria, who were discharged from the hospital and returned for antenatal care, fetal assessment and laboratory follow-up and further for delivery. Half of the women received magnesium sulfate to prevent eclampsia and were transferred to the intensive care unit (ICU), as part of the management of care protocol of the institution. A few other cases were admitted to the ICU due to other clinical indications, as shown in table 3. No cases of maternal death were reported in the period considered. More than three-quarters of women with severe or massive proteinuria delivered before 37 weeks, and gestational age at delivery for women with massive proteinuria was 4 weeks sooner in comparison with women with mild proteinuria (Table 3). Onset of labor was medically-indicated in the majority of cases, and the progression of proteinuria was associated with increased rates of elective cesarean. Among all three groups cesarean section was the route of delivery for more than 80% of women. Uterine atony was the most frequent complication reported postpartum (Table 3). Among all women, four were submitted to puerperal hysterectomy (due to hemorrhage).

Table 3 – Management of cases, pregnancy outcomes and postpartum kidney function, according to the amount of proteinuria among women with preeclampsia

	Proteinuria			p-value*
	A (Mild)	B (Severe)	C(Massive)	
	0.3g-<2g	2g-<5g	>5g	
N	88	129	76	
Number of hospitalar admissions (%)				NS
1	61 (76.3)	106 (82.2)	64 (86.5)	
2 or more	19 (23.7)	23 (17.8)	10 (13.5)	
ICU admission (%)	48 (55.8)	71 (55)	50 (65.8)	NS
Magnesium sulfate use (%)	54.5 (48)	54.3 (70)	63.2 (48)	NS
Mean GA at delivery (weeks)	35.9±3.1	33.4±3.6	31.8±4.0	<0.001
Delivery by gestational age				<0.001
≤ 34 weeks	21 (23.9)	68 (52.7)	59 (77.6)	
34 – 37 weeks	19 (22.0)	31 (24.0)	7 (9.2)	
≥ 37 weeks	48 (54.5)	30 (23.3)	10 (13.2)	
Onset of labour (%)				<0.001
Spontaneous	10 (11.4)	4 (3.1)	1 (1.3)	
Induced	35 (39.8)	36 (27.9)	15 (19.7)	
Elective c-section	43 (48.9)	89 (69)	60 (79)	
≤ 34 weeks	18 (85.7)	54 (79.4)	50 (84.7)	0.02
34 – 37 weeks	17 (40.5)	31 (64.6)	7 (58.3)	NS
≥ 37 weeks	8 (32)	4 (30.8)	3 (60)	NS
Mode of delivery (%)				NS
Vaginal	16 (18.2)	23 (17.8)	9 (11.8)	
Cesarean section	72 (81.8)	106 (82.2)	67 (88.2)	
General anesthesia (%)	4 (4.8)	10 (7.8)	5 (6.6)	NS
Uterine atony (%)	6 (7)	3 (2.3)	2 (2.7)	NS
Postpartum Follow-up (%)				<0.01
Lost follow-up	57 (64.8)	71 (55)	31 (40.8)	
Early postpartum	14 (15.9)	38 (29.5)	21 (27.6)	
Late puerperium (LP)	17 (19.3)	20 (15.5)	24 (31.6)	
Mean amount of 24h-proteinuria in LP attendance (g)	0.24±0.34	0.20±0.15	0.59±1.0	0.03
Proteinuria>0.15g in LP attendance (%)	9 (52.9)	12 (60)	19 (79.2)	NS

*- χ^2 for categorical variables and Wilcoxon Two-Sample Test for numerical variables; p-values≤0.05 were considered significant.

The mean gestational age at delivery, was less than 37 weeks for all three groups, with increased prematurity as the amount of proteinuria also increased. In groups B and C the majority of newborns were preterm. Apgar-scores of less than 7 in the 5th minute-score were similar in the three groups. About one-third of the newborn were small for gestational age at delivery, and the difference of mean weight among group C and group A was around 1000 grams. Among women with massive proteinuria, 92% of them had composite adverse fetal outcome, while in group A it occurred in nearly half of the women (table 4).

Table 4 – Newborn characteristics according to the amount of proteinuria in women with preeclampsia

	Proteinuria			p-value*
	A (Mild)	B (Severe)	C	
	0.3g-<2g	2g-<5g	(Massive) >5g	
N	88	129	76	
Mean of Capurro ^A (week)	36.9±2.5	33.4±3.8	32.1±4.0	<0.001
Capurro ^A < 37 weeks (%)	31 (38.8)	99 (77.9)	69 (92)	<0.001
Apgar score 5 th minute <7 (%)	5 (5.7)	17 (13.2)	8 (10.7)	NS
Mean weight at birth (g)	2638±787	1884±882	1607±835	<0.001
SGA ^B at birth (%)	21.5 (17)	29.9 (38)	35.5 (27)	NS
Weight at birth <2500g (%)	35 (39.8)	99 (76.7)	68 (89.5)	<0.001
≤ 34 weeks	20 (95.2)	65 (95.6)	58 (98.3)	NS
34 – 37 weeks	15 (35.7)	33 (68.7)	8 (66.7)	<0.001
> 37 weeks	0 (0)	1 (7.7)	2 (40)	<0.01
Composite adverse fetal outcome	46 (52.3)	111 (86.1)	70 (92.1)	<0.001

*- X² for categorical variables and Wilcoxon Two-Sample Test or ANOVA for numerical variables; p-values>0.05 were not considered significant.

A – Capurro: The gestational age at birth was estimated by Capurro's method, an avaluation of newborn that considers five anatomical parameters to establish real age at birth. B – Small for gestational age.

In the groups with $<5\text{g}/24$ hours proteinuria (A and B), the majority of women lost follow-up and did not attend to any scheduled medical visit at the hospital after delivery (postpartum visits). Only 61 women (21%) had their renal function evaluated postpartum, 40 days after delivery. Table 3 shows that mean 24-hours proteinuria evaluated postpartum were higher than the recommended for non-pregnant young adults ($0.15\text{g}/24\text{h}$) in the three considered groups, and it was higher in women with severe or massive proteinuria during pregnancy.

Discussion

Our study evaluated 293 women who presented preeclampsia with tested 24-hours proteinuria $\geq 0.3\text{g}$. The majority of women considered presented severe and preterm preeclampsia, especially among cases of proteinuria $>2\text{g}/24\text{h}$. The occurrence of maternal or fetal adverse outcomes was higher among cases of massive proteinuria. One quarter had fetal growth restriction and more than a half of those women delivered before 34 weeks. Cesarean section was highly performed (83.6%) mostly due to worsening of maternal conditions (57.1%). Newborns had an overall mean weight under 2500 grams due to prematurity and unfortunately, there was an important loss of follow-up postpartum.

Our sample size and results were similar to other studies conducted elsewhere (6, 9-11), that had also presented worse perinatal outcomes with increased proteinuria levels. However, in our study, maternal adverse outcomes also presented significant difference among the considered groups. The mean gestational age of preeclampsia diagnosis was also similar (10). Considering data of the Brazilian National Institute for Geography and Statistics (IBGE), our sample had less white women than the observed in national and state rates (67.7 and 70.7%, respectively) (12), but similar to another study (6). It is always a challenge to consider the ethnic background in settings such as Brazil, with such mixed populations.

Preeclampsia affects primiparous women more than women with at least one previous pregnancy, as shown in our study and elsewhere (6, 10). Pathophysiological mechanisms of preeclampsia are not completely clear, nevertheless immunological and inflammatory factors play an important role in

the development of disease, and the first contact of women immune system with abundant “non-self” antigens may activate those factors (13, 14).

We had a high incidence of severe preeclampsia in our sample, which was diagnosed when clinical or laboratorial findings suggested organic failure, imminent eclampsia or blood pressure was higher than 160x110mmHg. The possible bias here is that selection criteria was proteinuria and many times, mild and term pre-eclampsia are delivered without a 24-hour urine sample. Severe or massive proteinuria were positively associated to the incidence of adverse maternal outcomes and severe preeclampsia, which occurred sooner in those groups. Those women also presented more hypertensive crisis in comparison with those with mild proteinuria, fortunately with no cases of central nervous bleeding (stroke). The higher frequency of severe preeclampsia was clearly due to high blood pressure levels, and did not reflect increased number of Hellp syndrome, eclampsia, abruptio placenta, fetal or maternal death. Women with severe proteinuria presented more hemolysis and thrombocytopenia (partial Hellp syndrome), however, with non-significant differences in severe adverse outcomes related to those complications.

Before 2000, proteinuria was obligatory diagnostic criteria to define preeclampsia, and many women with hypertensive crisis and organic dysfunction were not considered to be at risk for preeclampsia complications. In the beginning of this century, statements from many international societies of obstetrics improved diagnostic criteria for preeclampsia and, since then, proteinuria is no longer a mandatory condition. This shift broadened the number of women diagnosed with preeclampsia and ensured better support to many pregnant that previously would possibly be at danger, since 24-hour urine sample collection is an expensive test and evidences of organic disfunction, even without proteinuria, clearly puts a woman at risk to severe maternal morbidity and near miss (8, 15).

Prematurity was the most important issue in our sample, affecting almost all newborns of women with massive proteinuria. Delivery was anticipated in 4 weeks in that group. Preeclampsia is a known isolated risk factor for prematurity (16), but the differences between the three groups suggest that the amount of

proteinuria was related to an early onset of the disease. Preeclampsia is an inflammatory disease, with a two-stages progression (4), and proteinuria is one of the laboratorial findings related to kidney injury. Preeclampsia is a multi-organ, systemic disease and most likely the same inflammatory and endothelial insult that affects the kidney and determines massive proteinuria may also determine further insults, including placental dysfunction, leading to worse perinatal outcomes.

In our study, overall incidence of Hellp syndrome and eclampsia were 13.3% and 3.1%, respectively. Our incidence rates were slightly higher than those reported elsewhere (17, 18), however we did not record any death related with eclampsia ou Hellp syndrome, probably due widespread use of magnesium sulphate in our setting. This drug is recognized worldwide as an efficient therapy to prevent complications related with preeclampsia, and obstetricians should know how to handle it. Fear of magnesium intoxication, an uncommon, easily diagnosable and treatable event must not retard this therapy, because preeclampsia-related complications can be much more dangerous (19).

There is a lack in knowledge about the ideal timing of delivery in preterm preeclampsia (20), but it appears to be clear that, before 37 weeks, resolution may prevent severe complications (21). Induction of labor is a safe alternative for those women, associated with improved maternal outcomes (22). Our data show a decrease in induction according to the amount of proteinuria, but we believe that was more related to gestational age of resolution and unfavorable cervical conditions than to maternal conditions related to hypertension. Our study also showed incredibly high cesarean section rates, over 80% in the three groups, which was superior to another similar study (6) and even higher than Brazilian world-known high cesarean section rates (23), most likely due to prematurity. Specially in pregnancies over 34 weeks, induction should be considered more.

Our study showed that most women were not adequately followed, with the majority not having any renal function assessment postpartum. Unfortunately lost to follow-up is frequent among this population (24). In our sample, we evaluated only 60 women postpartum (40 days or more after birth) and, among

those, most remained proteinuric with no further follow-up. Normalization of proteinuria is supposed to occur up to 6 months after delivery in women with preeclampsia, however some of them may persist with proteinuria or hypertension for as long as 24 months after delivery. A woman who presented preeclampsia and remains proteinuric after 6 months should be assessed for underlying chronic kidney disease (25-27).

Preeclampsia increases long-term cardiovascular risks, even with normalization of blood pressure or proteinuria (24, 27). An additional effort needs to be considered in order to improve postpartum healthcare and long-term follow-up in women with identified risk factors. Obstetrical history is a key concern in the management of a current pregnancy, since it appears to be clear the increased risk of recurrence for some conditions such preeclampsia or spontaneous preterm birth (28). A huge population-based cohort showed a preeclampsia recurrence rate of 40% among women with early preterm preeclampsia in the first pregnancy, and 19% among those with term preeclampsia (29). Women affected by preeclampsia should be counseled about their risks in future pregnancies and needed preventive interventions, as calcium supplementation (in settings of known low intake) and low-dose aspirin prescription. If a new pregnancy is desired preventive measures should begin before conception (30).

Our study has some limitations, as the small number of women followed; lack on information from primary care (on diagnosis of preeclampsia and possible postpartum care, for the women that did not present to their scheduled appointment at the referral center) and non-inclusion of all cases of preeclampsia. Cases with diagnosis of proteinuria by dipstick ou Proteinuria/creatinine ratio were not included.

Our findings showed that massive proteinuria was related to worse adverse maternal and fetal outcomes. We believe, in according to modern concepts on preeclampsia, that proteinuria is one of the laboratorial findings that may occur in this disease, showing kidney commitment, but that it is rarely an isolated finding. Preeclampsia is a multi-organic disease in which symptoms, impaired

laboratorial or ultrasonographic findings can occur according to the affected organ (15, 32, 33).

Proteinuria is not required for diagnosing preeclampsia, in the presence of severe features, in which cases, not having the result on specific values or even having a negative proteinuria should not delay decisions on pregnancy resolution, transfer to intensive care unit or the use of magnesium sulfate. In the other hand, in facilities where it is possible to obtain a 24-hour urine sample, and in cases of expectant management, knowing the amount of proteinuria may help identifying women who are at higher risk for maternal or fetal adverse outcomes. Future studies should focus on long-term consequences and the importance of regular clinical follow-up of women after a pregnancy complication, such as preeclampsia.

Acknowledgments

None declared.

Funding

This study was funded with resources of the Department of Obstetrics and Gynecology of the University of Campinas.

References

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
2. Collaborators GMM. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1775-812.
3. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One.* 2014;9(5):e97401.

4. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S32-7.
5. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S115-22.
6. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):264-8.
7. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, Hypertension ASo. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):214-25.
8. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104.
9. Mateus J, Newman R, Sibai BM, Li Q, Barton JR, Combs CA, et al. Massive Urinary Protein Excretion Associated with Greater Neonatal Risk in Preeclampsia. *AJP Rep*. 2017;7(1):e49-e58.
10. Vigil-De Gracia P, Reyes Tejada O, Calle Miñaca A, Tellez G, Chon VY, Herrarte E, et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRES Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):425.e1-8.
11. Martinez NF, Filgueira GC, Machado JeS, Dos Santos JE, Sandrim VC, Duarte G, et al. [Clinical and laboratory characteristics of pregnant women with preeclampsia versus gestational hypertension]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(10):461-6.
12. Bivar W. Características Étnico-Raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça. In: Estatística IBdGe, editor. 2008.
13. Cheng SB, Sharma S. Preeclampsia and health risks later in life: an immunological link. *Semin Immunopathol*. 2016.

14. LaMarca B, Cornelius DC, Harmon AC, Amaral LM, Cunningham MW, Faulkner JL, et al. Identifying immune mechanisms mediating the hypertension during preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(1):R1-9.
15. Snyder S. Major changes in diagnosis and management of preeclampsia. *J Midwifery Womens Health*. 2014;59(6):596-605.
16. Ahumada-Barrios ME, Alvarado GF. Risk Factors for premature birth in a hospital. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2750.
17. Chan TF, Tung YC, Wang SH, Lee CH, Lin CL, Lu PY. Trends in the incidence of pre-eclampsia and eclampsia in Taiwan between 1998 and 2010. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(3):270-4.
18. O'Connor HD, Hehir MP, Kent EM, Foley ME, Fitzpatrick C, Geary MP, Malone FD. Eclampsia: trends in incidence and outcomes over 30 years. *Am J Perinatol*. 2013;30(8): 661-4.
19. Lotufo FA, Parpinelli MA, Osis MJ, Surita FG, Costa ML, Cecatti JG. Situational analysis of facilitators and barriers to availability and utilization of magnesium sulfate for eclampsia and severe preeclampsia in the public health system in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:254.
20. Chappell LC, Milne F, Shennan A. Is early induction or expectant management more beneficial in women with late preterm pre-eclampsia? *BMJ*. 2015;350:h191.
21. van der Tuuk K, van Pampus MG, Koopmans CM, Aarnoudse JG, van den Berg PP, van Beek JJ, et al. Prediction of cesarean section risk in women with gestational hypertension or mild preeclampsia at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;191:23-7.
22. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979-88.

23. Ferreira EC, Pacagnella RC, Costa ML, Cecatti JG. The Robson ten-group classification system for appraising deliveries at a tertiary referral hospital in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(3):236-9.
24. Stepan H, Nordmeyer AK, Faber R. Proteinuria in hypertensive pregnancy diseases is associated with a longer persistence of hypertension postpartum. *J Hum Hypertens*. 2006;20(2):125-8.
25. Kaze FF, Njukeng FA, Kengne AP, Ashuntantang G, Mbu R, Halle MP, et al. Post-partum trend in blood pressure levels, renal function and proteinuria in women with severe preeclampsia and eclampsia in Sub-Saharan Africa: a 6-months cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:134.
26. Unverdi S, Ceri M, Unverdi H, Yilmaz R, Akcay A, Duranay M. Postpartum persistent proteinuria after preeclampsia: a single-center experience. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(3-4):91-5.
27. Berks D, Steegers EA, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1307-14.
28. Amaral LM, Cunningham MW, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:403-15.
29. Varner M. On the Importance of the Obstetric History. *BJOG*. 2017.
30. Ebbing C, Rasmussen S, Skjaerven R, Irgens LM. Risk factors for recurrence of hypertensive disorders of pregnancy, a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(2):243-50.
31. 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.
32. Lotufo FA, Parpinelli MA, Osis MJ, Surita FG, Costa ML, Cecatti JG. Situational analysis of facilitators and barriers to availability and utilization of

magnesium sulfate for eclampsia and severe preeclampsia in the public health system in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:254.

33. Manaj A, Rrugia A, Manoku N. The impact of preeclampsia in pregnancy. *J Prenat Med*. 2011;5(1):19-22.

34. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11):83.

4.3: ARTIGO 3 - The impact of hypertension, hemorrhage and other maternal morbidities on functioning in the postpartum as assessed by the WHODAS 2.0 tool.

The impact of hypertension, hemorrhage and other maternal morbidities on functioning in the postpartum as assessed by the WHODAS 2.0 tool

Guida JP¹, ML Costa¹, MA Parpinelli¹, RC Pacagnella¹, EC Ferreira¹, Mayrink J¹, C Silveira¹, RT Souza¹, MH Sousa¹, L Say², Chou D², Filippi V², Barreix M², MJ Hindin², A McCaw-Binns², T Firoz², PV Dadelzen², JG Cecatti^{1,2}, and the Brazilian Cohort on Severe Maternal Morbidity (COMMAG) and the WHO Working Group on Maternal Morbidity study groups

1. The Brazilian Cohort on Severe Maternal Morbidity (COMMAG) study group from the University of Campinas, Brazil.
2. The Working Group on Maternal Morbidity study group from the World Health Organization, Geneva, Switzerland

Correspondence:

J G Cecatti

Dept Obstet & Gynecol

University of Campinas, Brazil

223 Alexandre Fleming St, Cidade Universitaria, Campinas – SP, Brazil

E-mail: cecatti@unicamp.br

Keywords

Pregnancy; Maternal morbidity; Hypertension; Hemorrhage; WHODAS-36

Synopsis: Women who experienced severe maternal morbidity are at risk to disabilities in postpartum, as measured by WHODAS-36 tool.

Abstract

Objective: To assess WHODAS-36 scores among women with low ($P < 10$) or high ($P > 90$) postpartum functional scores, considering different morbidities.

Methodology: Secondary analysis of a retrospective cohort of women who delivered at a referral maternity in southeast Brazil from 2008 until 2012 and were classified retrospectively with and without SMM. These women were interviewed 1 to 5 years postpartum to assess their functioning using the 36-item version of WHODAS 2.0. The percentile distribution of the total WHODAS score was considered and three groups were compared: $P < 10$, $10 < P < 90$ and $P > 90$. Cases of SMM were categorized according underlying medical conditions such as hypertension, hemorrhage or other. The WHODAS-36 score was then assessed according to those morbidity categories.

Results: 638 women were enrolled: 64 had mean WHODAS-36 scores below $P < 10$ (mean score 1.09) and 66 above $P > 90$ (mean score 41.3). On the group of women with scores above $P > 90$, those who experienced morbidity during pregnancy had a mean score higher than those without morbidity (36.8% vs 44.6%). Women with morbidity during pregnancy had higher WHODAS-36 scores. Women with higher WHODAS-36 scores presented more complications during pregnancy, especially hypertension (37.5% vs 47%). Mean WHODAS-36 scores among women with any complication during pregnancy was higher than those with no morbidity (19.0 vs 14.2). Among women with hypertensive complications, WHODAS-36 scores were also higher (19.9 vs 16.0), however among those with hemorrhagic complications, WHODAS-36 scores were lower (13.8 vs 17.7).

Conclusions: Complications during pregnancy, childbirth and the puerperium increase long term post-partum WHODAS scores demonstrating a persistent impact on postpartum functioning among women, up to 5 years after the index pregnancy.

Introduction

According to the United Nation's (UN) World Disability Report, globally nearly 200 million people experience negative impacts on their functioning, which in turn creates difficulties in their economic participation, health access and education improvement [1]. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) was created by the World Health Organization (WHO) [2] to assess and categorize different disabilities. Instruments that evaluate disability and functioning must be linked conceptually and operationally to the ICF, allowing comparisons between different populations worldwide. Addressing pregnancy - and childbirth-related short and long-term disability among women, is important to achieve women's health-related UN Sustainable Development Goals [3]. Daily, about 800 women die due to pregnancy-related complications, but for each death, a dozen more women survive [4]. Severe maternal morbidity has been extensively studied, with standardized definitions for potentially life threatening conditions and maternal near miss [5]. Several survivors will suffer altered functioning [6].

The World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0 has 36 items (or 32, for women no longer working or studying) and has been translated into many languages after cross-cultural adaptation [7]. It is a psychometric scale based on the conceptual framework of the ICF, and captures individual dysfunction in six domains of daily living activities (Cognition, Mobility, Self-care, Relationship with People, Life Activities, and Participation). The total score ranges from 0 to 100, and a high score is indicative of a greater limitation in conducting activities of daily living [8]. The 36-item WHODAS 2.0 version intends to measure activity, function and participation in daily living activities in the 30 days preceding its application [9].

Our group has previously studied post-partum women with and without a history of Severe Maternal Morbidity (SMM) and concluded that there was a significant difference among groups evaluated by WHODAS-36 [10]. However, a study considering the impact of different underlying causes of morbidities on WHODAS scores and percentile results has not been performed, and a better

understanding of the conditions that can be more related to future disability might enable specific interventions to improve maternal health in those cases.

The aim of the present analysis is to assess the higher WHODAS scores (most likely impaired functionality), considering values above percentile 90 ($P > 90$), among women with a history of SMM, according to underlying morbidities: hemorrhagic, hypertensive and other (mostly indirect causes of SMM).

Methods

The study was approved by the local institutional review board (approval number 447/2009). The methodological details of the main study have been published elsewhere [10]. Briefly, women who delivered between July 1, 2008 and June 30, 2012, at the Women's Hospital of the University of Campinas were identified. Of these, women who experienced SMM, according to the WHO criteria [5] were eligible as the "exposed" group. A "non-exposed" group, in a 1:1 ratio, was composed of women without SMM, selected randomly, from a computer-generated list, by year of childbirth. This group could include women with uncomplicated pregnancy and childbirth and women with non-severe morbidity. Newborn outcomes were not considered in the selection of women. A chart review was performed for maternal and perinatal outcomes and women were scheduled for a post-partum evaluation (ranging from 1 to 5 years), including the 36-item WHODAS 2.0 questionnaire, conducted by trained interviewers (of different background: doctors, nurse and psychologist).

Interviews were initially recorded on paper charts. Data entry was done on a virtual database specifically built for the study using the Lime Survey platform (<http://www.limesurvey.org>). Data were analyzed using SPSS version 2.0 (IBM, Armonk, NY, USA). A total of 638 women were enrolled in the cohort, 315 in the "exposed" group and 323 in the "non-exposed" group. Groups were similar across socio-demographic characteristics.

In our current analysis, we categorized the percentile distribution of WHODAS-36 total score for the total 638 women of the cohort. We further divided women into three groups: $P < 10$ (women with scores below the 10th percentile), $P > 90$ (women with scores above the 90th percentile) and $10 < P < 90$ (a group

composed of women who scored between the 10th and 90th percentiles). Data was compared using t-test of Student and ANOVA.

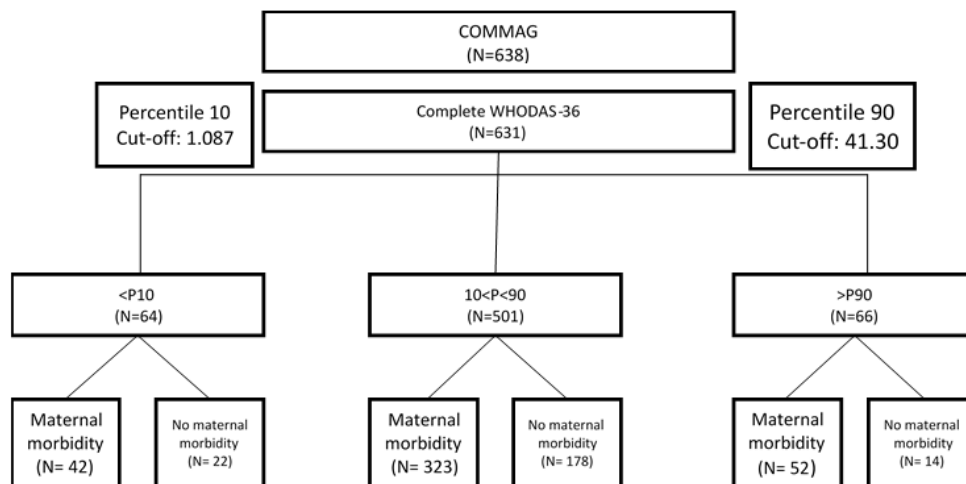


Figure 1 – Flowchart of the distribution of women among the three groups, according to their scores on the WHODAS-36.

Data on mean, median and standard deviation of WHODAS-36 were obtained for the three groups. Within these, women were divided into two categories: those with or without maternal severe morbidity; the former were then grouped by different underlying causes of MM, as hypertensive, hemorrhagic or other (mainly indirect causes of morbidity- such as infection of pulmonary foci- due to the influenza H1N1 pandemic season; urinary foci and cardiovascular disease). The underlying morbidities were not mutually exclusive, since the same woman could have more than one complication. Besides that, morbidity was not only defined as the presence of the WHO criteria for potentially life threatening conditions (PLTC) and maternal near miss (MNM), for example, among the hypertensive cause of morbidity (which form the majority of our sample), there were women included due to previous chronic hypertension, preeclampsia or hypertensive complication, eclampsia and/or management with magnesium sulfate. This approach was employed considering the current broader concept of maternal morbidity, defined by the WHO Maternal Morbidity Working Group [11].

Results

A total of 638 women were included in our analysis. The flowchart presents the included women (Figure 1). The overall mean value of WHODAS-36 score among women below the 10th percentile (n=64) was 1.09 [0.94 – 1.89] and 41.30 [36.96 – 44.52] for those in the 90th percentile (n=66). Considering both groups, women with and without maternal morbidity, there was a non-

Table 1 – WHODAS-36 total score values of percentile 10 and percentile 90 for women with Maternal Morbidity (MM) and no morbidity

	<P10	>P90
N	64	66
Total	1.09 [0.94 - 1.89]	41.30 [36.96 - 44.52]
No morbidity*	0.97 [0 - 1.99]	36.77 [32.61 – 42.39]
Maternal morbidity*	1.89 [1.09 - 1.89]	44.57 [39.62 - 48.27]

* Cut off point for each percentile; p-value on the P10: 0.698; p-value on the P90: 0.879. statistically significant trend of high WHODAS scores (P>90) among cases with morbidity (Table 1).

Women with higher WHODAS-36 scores tended to have had more complications during pregnancy in comparison with those with lower scores (65.6% vs 78.8%, P10 vs P90, p-value = 0.069). Women who presented with a history of MM due to hypertension or other complication (in this sample this represented mostly indirect causes of morbidity, especially infection, considering the Influenza H1N1 outbreak at the time the study was conducted) were significantly more likely to have scores above 90th percentile (Table 2). Among women with hemorrhagic complications their distribution across the three percentile groups (P<10, P>90 and 10<P<90) according to WHODAS-36 score was similar (table 2).

Table 2 – Frequency of complications during pregnancy according to the WHODAS-36 score among three different percentile groups

Complications	<P10; n(%)	P10-P90; n (%)	>P90; n (%)	p-value
None	22 (34.4)	178 (35.5)	14 (21.2)	0.069
Any	42 (65.6)	323 (64.5)	52 (78.8)	
Hemorrhagic*	4 (6.2)	48 (9.6)	3 (4.5)	0.30
Hypertensive*	24 (37.5)	168 (33.5)	31 (47)	0.09
Other*	37 (57.8)	293 (58.5)	49 (74.2)	0.045

* - not mutually exclusive.

The occurrence of any complication or the presence of any previous medical condition impacted postpartum functioning as seen in Table 3. Those women had a higher WHODAS-36 score (19.03 ± 16.44 vs 14.2 ± 13.3 , any complication vs no complication, $p\text{-value} = 0.01$). Higher WHODAS-36 scores were also seen in women who presented with hypertension or other complications during pregnancy, but not for hemorrhagic conditions.

Table 3- Mean, median and standard deviation for WHODAS-36 total score among women with and without complications during pregnancy

	Mean	Median	SD	p-value
Complication				0.01
Any (n=417)	19.03	14.15	16.44	
None (n=214)	14.20	8.69	13.3	
Hemorrhagic				0.09
Yes (n=55)	13.83	9.78	13.78	
No (n=576)	17.73	13.04	15.74	
Hypertensive				0.004
Yes (n=223)	19.91	15.22	16.64	
No (n=408)	16.02	11.96	14.85	
Other Complications				<0.001
Yes (n=379)	19.41	15.09	16.34	
No (n=252)	14.37	9.54	13.91	

Discussion

Our study found that maternal morbidity negatively impacts post-partum functioning, especially in women with hypertensive disorders of pregnancy and other indirect causes of MM.

Measuring health-related functioning is a relatively new concern and WHODAS is also a relatively new instrument for analyzing it, and not many studies have used WHODAS among women of reproductive age, with no reports on post-

partum women, to the best of our knowledge. Other instruments have been used to assess specific conditions such as depression, psychiatric morbidity or anxiety [12-14]. WHODAS scores among other groups, such as Alzheimer's disease or dementia, showed that affected individuals have higher WHODAS-36 scores, about 3 points higher than controls [15, 16].

In our retrospective cohort, we have shown that there is a statistically significant difference in WHODAS scores between women with and without SMM [7]. However, there are still many gaps in understanding of such results, as there is no baseline score or threshold to determine the clinical significance of these findings. Hypertension is an important cause of severe maternal morbidity [17] and is responsible for over 70% of our cases of MM. Our analysis showed that this condition was related to poor functioning, expressed by higher WHODAS-36 scores. We can speculate that women with hypertension may experience not only acute complications (placental abruption, pulmonary edema, stroke), but also the need to control blood pressure post-partum and later in life and the need to deal with the consequences of prematurity, since there is an increased risk of a medically-indicated preterm birth among these women [18]. Most likely, these resulted in an impact on functionality. Other study has been conducted in Malaysia using a different psychometric tool and showed that women who experienced SMM had lower functional ability after one month post-partum, but the difference disappeared after six months [19].

Unfortunately, we were unable to perform a sub-analysis on women with chronic hypertension versus gestational hypertension and preeclampsia. The differences on WHODAS scores among these groups should be further explored and might give an insight into the underlying mechanism of impaired functioning post-partum.

Hemorrhagic complications did not reach significance in our WHODAS analysis. However, we cannot draw a definitive conclusion on this type of morbidity not leading to functional impairment, given the limited number of cases in our sample. Nevertheless, we could speculate that if hemorrhage were effectively managed the impact would be short term until the body re-establishes hematological function and our duration of follow-up ranged from 1 – 5 years.

The case definition in our study considered deliveries between 2008 and 2012, and that included an outbreak of pandemic H1N1 Influenza among pregnant women in our sample. This is reflected in the number of “other morbidities” of our sample, as an indirect cause of MM [20]. Other indirect causes of morbidity are rising in Brazil, as part of the obstetric transition, in which countries of middle and low income are experiencing what high income countries have previously experienced; as direct causes of maternal death and morbidity decrease, with the improvement of social and economic conditions, the relative proportion of indirect causes rise [21, 22].

Nonetheless, emerging economies such as Brazil must struggle simultaneously with both the diseases of high-income settings (such as cardiac disease and cancer), and those mostly present in low-income settings (such as HIV and anemia) [23]. Evaluating the impact on functionality according to each setting is important for awareness and for defining public health priorities for women.

A limitation of our study is the broad period post-partum considered, 1 to 5 years. Even though all of our previous analysis have included time since delivery as an independent variable, with no significant differences among them [10], other factors which we did not account for, could have impacted their WHODAS scores. Future studies should be performed with a more strict period post partum to address this concern.

The current analysis can guide future studies towards specific morbidities and interventions to prevent disabilities. The study of long-term consequences of MM beyond the acute disease (such as increased risk of cardiovascular complications in women with previous preeclampsia) [24] is very limited. However, there is a need to address these consequences, because a mother’s impairments can impact the whole family and future pregnancies. The findings highlight the need for family health practitioners to incorporate continuing medical care, even after recovery from the acute effects of pregnancy and delivery. WHODAS is a potential tool for this endeavor and may be able to guide interventions, in the near future.

Conclusions

Women with a history of maternal morbidity during pregnancy presented higher WHODAS-36 scores during the post-partum period, in comparison to those with no morbidity. Hypertensive and other complications (mostly indirect causes of morbidity), but not hemorrhagic complications, were associated with significantly increased WHODAS-36 scores. Women with hypertensive complications during pregnancy had the highest WHODAS-36 scores. Future studies must establish the normality ranges of WHODAS-36 score in obstetrical population and compare other psychometrical scales with WHODAS-36 in these populations.

Authors Contributions

JPG, MLC, MAP, RCP, ECF, JM, CS, RTS and JGC had the original idea and developed the analysis plan for the current study. MHS performed statistical analysis. JPG created figure and tables. JPG, MLC and JGC wrote the first draft. MLC, LS, CD, FV, BM, MJH, AMB, TF, PVD and JGC reviewed the drafts. JPG, MLC and JGC wrote this version of the article, which was read and approved by all authors.

Acknowledgements

The other members of the Brazilian Cohort on Severe Maternal Morbidity (COMMAG) study group: Carla B Andreucci, Carina R Angelini, Juliana P Ferraz, Dulce M Zanardi, and Rodrigo S Camargo.

The other members of the WHO Working Group on Maternal Morbidity study group: MJ Hindin, Ozge Tunçalp.

Funding

The main study (COMMAG) was sponsored by the Brazilian National Research Council (CNPq research grant 471142/2011-5). The current analysis was supported by the WHO (APW contract 201606719).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] World Health Organization. World report on disability 2011. Geneva: World Health Organization. 2011: xxiii, 325 p.
- [2] World Health Organization. International classification of functioning, disability and health : ICF. Geneva: World Health Organization. 2008: 373 p.
- [3] World Health Organization. Health in 2015: from MDGs, Millennium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization. 2015: 204 p.
- [4] Graham W, Woodd S, Byass P, Filippi V, Gon G, Virgo S, et al.: Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. Lancet 2016.
- [5] Say L, Souza JP, Pattinson RC, classifications WwgoMMaM: Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23(3): 287-296.
- [6] World Health Organization., World Bank., UNICEF, United Nations Population Fund. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010: WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates. Geneva: World Health Organization. 2012: viii, 59 p.
- [7] Silveira C, Parpinelli MA, Pacagnella RC, Camargo RS, Costa ML, Zanardi DM, et al.: [Cross-cultural adaptation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) into Portuguese]. Rev Assoc Med Bras (1992) 2013;59(3): 234-240.

- [8] Villanueva G, Fitch T, Quadir MM, Raju Sagiraju HK, Alamgir H: Self-efficacy, disability level and physical strength in the injured workers: findings from a major factory disaster in Bangladesh. *Disabil Rehabil* 2016: 1-7.
- [9] Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, et al.: Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ* 2010;88(11): 815-823.
- [10] Silveira C, Parpinelli MA, Pacagnella RC, Andreucci CB, Ferreira EC, Angelini CR, et al.: A cohort study of functioning and disability among women after severe maternal morbidity. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;134(1): 87-92.
- [11] Firoz T, Chou D, von Dadelszen P, Agrawal P, Vanderkruik R, Tunçalp O, et al.: Measuring maternal health: focus on maternal morbidity. *Bull World Health Organ* 2013;91(10): 794-796.
- [12] Bhat A, Grote NK, Russo J, Lohr MJ, Jung H, Rouse CE, et al.: Collaborative Care for Perinatal Depression Among Socioeconomically Disadvantaged Women: Adverse Neonatal Birth Events and Treatment Response. *Psychiatr Serv* 2017; 68(1):17-24.
- [13] Kumar N, Nagaraj AK, Koudike U, Majgi SM: Psychiatric Morbidity and Correlates in Postpartum Women in a Tertiary Care Hospital. *Indian J Psychol Med* 2016;38(4): 309-314.
- [14] Irwin JL, Beeghly M, Rosenblum KL, Muzik M: Positive predictors of quality of life for postpartum mothers with a history of childhood maltreatment. *Arch Womens Ment Health* 2016;19(6): 1041-1050.
- [15] Wallace M, Downing N, Lourens S, Mills J, Kim JI, Long J, et al.: Is There an Association of Physical Activity with Brain Volume, Behavior, and Day-to-day Functioning? A Cross Sectional Design in Prodromal and Early Huntington Disease. *PLoS Curr* 2016;8. pii: ecurrents.hd.cba6ea74972cf8412a73ce52eb018c1e.
- [16] Rocha V, Marques A, Pinto M, Sousa L, Figueiredo D: People with dementia in long-term care facilities: an exploratory study of their activities and participation. *Disabil Rehabil* 2013;35(18): 1501-1508.

- [17] Kilpatrick SJ, Abreo A, Greene N, Melsop K, Peterson N, Shields LE, et al.: Severe maternal morbidity in a large cohort of women with acute severe intrapartum hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1): 91.e91-97.
- [18] Delorme P, Goffinet F, Ancel PY, Foix-L'Hélias L, Langer B, Lebeaux C, et al.: Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. *Obstet Gynecol* 2016;127(1): 40-48.
- [19] Norhayati MN, Nik Hazlina NH, Aniza AA: Functional status of women with and without severe maternal morbidity: A prospective cohort study. *Women Birth* 2016;29(5): 443-449.
- [20] Pfitscher LC, Cecatti JG, Pacagnella RC, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, et al.: Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009 H1N1 influenza A pandemic in Brazil: results from a national multicenter cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2016;16: 220.
- [21] Zanette E, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML, Haddad SM, Sousa MH, et al.: Maternal near miss and death among women with severe hypertensive disorders: a Brazilian multicenter surveillance study. *Reprod Health* 2014;11(1): 4.
- [22] Souza JP: [Maternal mortality and the new objectives of sustainable development (2016-2030)]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015;37(12): 549-551.
- [23] Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al.: Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6): e323-333.
- [24] Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ: Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev* 2016;102: 47-50.

4.4: ARTIGO 4 - Medical Review and Patient's Experience on Preeclampsia: Case Report

Medical Review and Patient's Experience on Preeclampsia: Case Report

Guida JP, Rezende GP, Parpineli MA, Surita FC, Costa ML

Introduction

For most women, pregnancy is considered a period of change and happiness, a moment in which women are able to build a new part of their lives and family [1]. However, pregnancy is also a time during which women are at risk for several complications. Maternal mortality and morbidity are a concern worldwide. Around 800 women die daily due to pregnancy-related conditions, mostly in developing countries, and even more women suffer from severe or non-severe complications [2, 3].

Maternal deaths can be classified in direct (such as preeclampsia, hemorrhage and uterine infection) and indirect causes (cardiovascular disease, chronic hypertension, other infections, such as urinary tract and pulmonary). Local and regional advances on social and economic development improved health care systems, leading to an overall decrease in maternal mortality. This phenomenon, known as "obstetrical transition", is in course all over the world, and the reduction of maternal deaths is attributed to a decrease on direct causes of maternal deaths and also to a reduction of general fertility [4, 5]. Brazil currently is in the third stage of its obstetrical transition, with an overall maternal mortality rate of 69 deaths per 100,000 live births [6].

Preeclampsia is responsible for 14% of maternal deaths worldwide and 22% of deaths in Latin America and the Caribbean and a major concern in terms of acute and long term complications to mothers and babies [3]. Preeclampsia is diagnosed when, after 20 weeks of gestational age, there is hypertension (blood pressure $\geq 140 \times 90$ mmHg) associated to proteinuria or, in the absence of proteinuria, there are clinical or laboratorial signs of organic dysfunction [7]. Complications related to preeclampsia continue after pregnancy termination.

Newborns are more likely to develop chronic hypertension, asthma and impaired cognitive functions. For mothers, risk of cardiovascular diseases, thromboembolism and diabetes are clearly higher [10].

Women who almost died during pregnancy face not only physical complications but also experience intense emotional consequences, they experience the transience of life, and they perceive the imminence of death. These women are afraid about their future and frustrated since their idea of happiness related to pregnancy was broken [8]. Women who experience preeclampsia present serious concern towards the diagnose and encounter difficulties in fully understanding all medical implications of this condition [9].

Difficulties in medical-patient communication are an important barrier for adequate treatment and follow-up and key in order to fully understand women's beliefs and perspectives about their disease [8]. The aim of this study was to report a case of a pregnant woman diagnosed with preeclampsia, considering a parallel among the medical perspective, and the women's perspective in the understanding of the condition.

Methods

This is a case report with a qualitative approach, written after medical record and patient testimonial review. Medical care and delivery happened at a maternity located in Southeast Brazil which assists a population of 5,000,000 habitants, providing care to high risk pregnancies.

During rounds on the floor, when the medical staff was discussing about this patient's condition, she spontaneously talked about the way she was feeling with the diagnosis and needed close follow-up, and was further invited by the responsible attendee to report about her perspectives on the disease during her hospitalization and promptly accepted to do so. However, the patient perceived the complete text, six months postpartum and e-mailed it to the senior author of this study, with her personal authorization to access her medical charts and to start the writing of the manuscript.

Complete translation to English of her original text was performed by one of the authors and submitted to review of two other authors of this article, to assure that English version corresponded strictly to the Portuguese original version of her testimonial. Original testimony in Portuguese is available in Supplementary Material 1 and its version in English is available in Supplementary Material 2. To assure de-identifying of patient and setting, some parts of the texts were suppressed.

The woman was contacted after final writing of the manuscript and gave her informed consent after reading, expressing her agreement and authorization towards publication. We followed the CARE statement on case reports [11].

Results

To present our results, we decided to display medical and patient's perspective about the case in parallel. In the next lines, we will describe, in a chronological way, what was happening from a medical point of view, and the impressions of the patient about the moment she was going through. Patient's testimonial is fully provided in supplementary material, in original language (S1) and after translation to English (S2).

Medical review: 30-year old pedagogue, primigravida, with a five-years diagnose of chronic hypertension, using 500mg of methyldopa daily since she become pregnant. During a routine antenatal care visit in a primary care facility, at gestational age of 24 weeks, she presented an asymptomatic hypertensive peak (160x120mmHg) and was transferred the closest maternity (low-risk maternity). During her admission, blood tests were performed and did not show any organic dysfunction and her blood pressure remained stable with increased dosage of anti-hypertensive medication. However, an obstetric ultrasonographic evaluation showed fetal growth restriction (FGR) and absence of end-diastolic flow (AEDF) fetal hemodynamic centralization, two conditions that are related to placental dysfunction and preeclampsia. Her transfer to a tertiary center was requested and three days after her first hypertensive peak she was admitted to the referral maternity (high-risk maternity).

Patient's testimonial: "(...) five years ago, when I was 25, I received the diagnosis of chronic hypertension. At that time I felt sick, but I thought I was suffering of some kind of liver disease, since I had headache and stomach pain. I did not take it seriously, and drinking tea relieved my symptoms. Certain day, I got really sick (...) and my blood pressure was high, 140x110mmHg. I went to a cardiologist (...) and, with medication, my blood pressure was successfully controlled. In February 2016, I found out I was pregnant, it was an immense happiness, because I already wanted to have a child (...) it was a very desired pregnancy. (...) Pregnancy seemed to go right. I felt physical and inner modifications (...). During an antenatal care visit, my blood pressure was 160x120mmHg, the doctor examined me, checked the ultrasound, said it was all ok, but since my blood pressure was high, I would take a medication and stay under observation (he just told me that, and never came back). The nurse gave me methyldopa and measured my blood pressure, and after that she gave me a paper with an admission request to the hospital and told me the ambulance would take me there for hospitalization. In my point of view, antenatal attendances are too fast and, in this case, the doctor did not talk to me, he did not explain anything. (...). In the third day of my admission, the doctor asked for an ultrasound. The doctor who did the exam did not talk at all, but made scary faces. I was sure something very wrong was happening. (...). I was alone, vulnerable, my blood pressure did not control; I was afraid, insecure, desperate. (...). The next day I was transferred to a referral maternity, but I really understood nothing about what was happening to me".

Medical review: patient was hospitalized for maternal and fetal surveillance at a gestational age of 25 weeks, and medicated with high doses methyldopa and nifedipine for blood pressure control. During her admission, her blood pressure remained stable and she did not present clinical or laboratorial signs of severity. A new ultrasonographic exam was performed, with no abnormal findings, and estimated fetal weight was on percentile 32.4 with normal amniotic fluid index and normal dopplervelocimetry evaluation of umbilical and cerebral fetal arteries. Her proteinuria level was 1.27 grams in 24-hours sample, confirming the diagnose of preeclampsia. She was discharged for ambulatory follow-up

after two weeks, with controlled blood pressure and with an antenatal care visit scheduled in four days.

Patient's testimonial: "(...) At the high-risk maternity, they measured my blood pressure, took blood and urine samples, and I performed a new ultrasonographic exam. At this point they explained to me what AEDF fetal centralization meant and told me my new exam did not show this condition, not even fetal growth restriction. (...). A medical resident asked me if I understood what was happening to me, and I told I did not have a clue. She explained I should not worry, because my baby was safe, and a preterm birth would not be performed at that time, but as my blood pressure was high, I would stay in the hospital and I would start my antenatal care at this maternity, since I had a high-risk pregnancy. Understanding what was happening calmed me down, (...) information is essential to the patient. The patient needs to know what is happening, in a clear, simple and kind approach. Only hearing "premature birth" instead of "taking my baby out of my uterus" completely changed my emotions. (...) Hearing my baby's heart beat daily was very thrilling, a very special moment (...)"

Medical review: a new antenatal care visit occurred at gestational age of 27 weeks, with worsening proteinuria. A new hospital admission was proposed and, during the next three days, blood pressure was stable, and laboratorial evaluation was normal. At 28 weeks, the patient was once more admitted, for fetal and maternal surveillance, due to a new hypertensive peak (140x100mmHg). Laboratorial tests presented a proteinuria level in 24-hour sample of 3.51g. and ultrasound showed fetal distress. Steroids for lung maturation were provided. During admission, ultrasonographic exam showed progressive fetal vitality commitment. Magnesium sulfate for fetal neuroprotection was provided and delivery was performed.

Patient's testimonial: "During antenatal care visits, they explained what preeclampsia was (...) and that my baby should stay in my uterus as long as possible (...). When I was admitted the second time, I felt like I lost my autonomy, my self autonomy and my autonomy about my pregnancy. I perceived the risks and how I and my baby were exposed to it, and I got

depressive. However, this time I felt protection in the professionals who took care of me, with laughs that cure and comfort. (...) During the second admission, I had an inner change and started to understand better my condition, experiencing a new emotion (...). When they stated that I would stay in the hospital until delivery, I opened my heart to that situation. In the hospital I felt welcome and protected. (...) Reflecting about what I was living, feeling, putting together what I heard from health professionals, I tried to understand and explain my disease, building to myself my own understanding of my diagnose. (...) They told me I would take magnesium sulfate to protect me and my baby (...) and they also explained my delivery was difficult, since I was not in labor (...) but all was prepared to give me and my baby the support we needed. The doctor told me it in a soft and sweet way, touching my feet with affection, that I felt confident. At the scheduled time I went to the operating room”.

Medical review: patient underwent cesarean section at gestational age of 29 weeks; a male baby was born with 1075g and Apgar index of 8/10. He was transferred to the neonatal intensive care unit and the patient had adequate blood pressure control postpartum. She was discharged four days after delivery, with progressive recovery of renal function. In her first postpartum care visit, she returned to her previous (prior to pregnancy) medications for blood pressure control, with adequate follow-up and no evidence of remaining proteinuria. Newborn was transferred to an intermediate neonatal care unit one month after birth, where he presented hyaline membrane disease. After treatment of that condition, he was discharged in good health conditions. He is currently at age of 10 months and in his last attendance he presented adequate neuromotor development and no evidences of respiratory diseases.

Patient's testimonial: “It was too fast, I could not see, I could barely hear when my baby cried three times, it was unforgettable. The doctor told me that my baby was born well (...). After delivery (...) all my vital signs were assessed (...) and everything went well. They told me after birth my blood pressure dropped. (...) I had a significant anemia. I did not have conditions to see my son, since he was in the intensive care unit. I felt shattered, afraid. (...). In this moment, I felt guilty due to not being close to my son, due to his preterm birth, I felt anger (...).

I managed to go see him, but I could not touch, get him in my arms, breastfeed him, it really made me upset. But I was happy, since I saw he was alive. (...). I was discharged, rested two days at home but the experience of hospital persisted. My baby stayed 35 days at that maternity (...). Nowadays he is 7 months, completely healthy, very clever and happy”.

Discussion

We reported a case of a 30-year old primigravida with preterm preeclampsia, with early onset of disease (24 weeks) and delivery at 29 weeks, due to fetal distress. We presented the medical perspective, showing a progressive deterioration of maternal and fetal conditions and, in parallel, patient's speech, containing her impressions, fears and knowledge about her disease.

Empathic communication is essential in clinical practice, improving clinical outcomes and allowing doctors to strengthen their emotional ties with patients [12-14]. However, this skill is not an innate ability of doctors and medical students, and improving it may be a tough task. In the last years, many efforts have been tested to teach medical students how to improve their empathy and their abilities on communication. These efforts include simulation of clinical situations and tailored feedback after consulting, tools which were successful to improve their skills [15-17].

Patient's comprehension about their diagnosis is a fundamental step on any health-related process. However, in the last years, medical communication substantiated in avoiding medico-legal procedures rather than using this moment to explain and to discuss the implications of the therapeutic plan [18]. Many patients do not fully comprehend what is happening to them, mainly when at an emergency room; however they completely assigned to informed consent files [19]. It is more disappointing to see that even doctors who have applied the informed consent are not completely sure about their knowledge on benefits and risks regarding that procedure [20].

Nevertheless, in cases of severe disease, patients might need more time for understanding their condition and might even go through a period of difficulty accepting the diagnosis. This has been mostly described for cancer and

terminal disease, but could relate to complications during gestation[21]. Continuous communication is always favored.

In obstetrical care, communication is a keystone on the whole process. Woman and her family need to take part of the decisions, after counseling and comprehensive information. Their needs and wishes have to be known by the medical team, and sometimes a written care plan may be an effective tool to avoid dismisses in communication [22]. It is known that pregnancy-related fears were significant predictors for preterm delivery [23].

Community perceptions regarding to preeclampsia vary according to cultural backgrounds across the world, however this disease is mostly an unknown or unnamed condition in African and Asian traditional communities [24-26]. Many myths and misperceptions on preeclampsia may delay adequate prevention and treatment of women; a community-focused intervention to improve the understanding on preeclampsia may be an useful tool to early diagnosis and improving of care.

Conclusions

Improving communication is a powerful tool to improve maternal and perinatal outcomes among women with preeclampsia. Women affected by preeclampsia, and other diseases, should be clearly counseled on their conditions.

References

- [1] Aiken AR, Dillaway C, Mevs-Korff N: A blessing I can't afford: factors underlying the paradox of happiness about unintended pregnancy. Soc Sci Med 2015;132: 149-155.
- [2] Collaborators GMM: Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388(10053): 1775-1812.
- [3] Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al.: Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health 2014;2(6): e323-333.

- [4] Souza JP: [Maternal mortality and development: the obstetric transition in Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013;35(12): 533-535.
- [5] Souza JP, Tunçalp Ö, Vogel JP, Bohren M, Widmer M, Oladapo OT, et al.: Obstetric transition: the pathway towards ending preventable maternal deaths. *BJOG* 2014;121 Suppl 1: 1-4.
- [6] Organization WH: Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2013. WHO 2015.
- [7] Myatt L, Roberts JM: Preeclampsia: Syndrome or Disease? *Curr Hypertens Rep* 2015;17(11): 83.
- [8] Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Krupa F, Osis MJ: An emerging "maternal near-miss syndrome": narratives of women who almost died during pregnancy and childbirth. *Birth* 2009;36(2): 149-158.
- [9] Fleury C, Parpinelli M, Makuch M: Development of the mother–child relationship following pre-eclampsia. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 2010;28(3): 297.
- [10] Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ: Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev* 2016;102: 47-50.
- [11] Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al.: The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med* 2013;2(5): 38-43.
- [12] Kim SS, Kaplowitz S, Johnston MV: The effects of physician empathy on patient satisfaction and compliance. *Eval Health Prof* 2004;27(3): 237-251.
- [13] Larson EB, Yao X: Clinical empathy as emotional labor in the patient-physician relationship. *JAMA* 2005;293(9): 1100-1106.
- [14] Hojat M, Louis DZ, Markham FW, Wender R, Rabinowitz C, Gonnella JS: Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Acad Med* 2011;86(3): 359-364.

- [15] Schweller M, Costa FO, Antônio M, Amaral EM, de Carvalho-Filho MA: The impact of simulated medical consultations on the empathy levels of students at one medical school. *Acad Med* 2014;89(4): 632-637.
- [16] Uhm S, Lee GH, Jin JK, Bak YI, Jeoung YO, Kim CW: Impact of tailored feedback in assessment of communication skills for medical students. *Med Educ Online* 2015;20: 28453.
- [17] Martinez M, Bigney J, Jernigan J: A feedback tool to improve physician-medical assistant communication. *Fam Pract Manag* 2014;21(3): 5-9.
- [18] Dahl A, Sinha M, Rosenberg DI, Tran M, Valdez A: Assessing physician-parent communication during emergency medical procedures in children: an observational study in a low-literacy Latino patient population. *Pediatr Emerg Care* 2015;31(5): 339-342.
- [19] Engel KG, Heisler M, Smith DM, Robinson CH, Forman JH, Ubel PA: Patient comprehension of emergency department care and instructions: are patients aware of when they do not understand? *Ann Emerg Med* 2009;53(4): 454-461.e415.
- [20] Gaeta T, Torres R, Kotamraju R, Seidman C, Yarmush J: The need for emergency medicine resident training in informed consent for procedures. *Acad Emerg Med* 2007;14(9): 785-789.
- [21] Bernacki R, Black S: Communication about serious illness care goals: a review and synthesis of best practices. *JAMA Intern Med* 2014;174(12): 1994-2003.
- [22] Gordon S, Aydam J, Hamm K, Rocha M, Northcut A, Roberson B, et al.: Improving communication and coordination of complex perinatal patients. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2015;40(3): 167-173.
- [23] Rauchfuss M, Maier B: Biopsychosocial predictors of preterm delivery. *J Perinat Med* 2011;39(5): 515-521.

[24] Akeju DO, Vidler M, Oladapo OT, Sawchuck D, Qureshi R, von Dadelszen P, et al.: Community perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in Ogun State, Nigeria: a qualitative study. *Reprod Health* 2016;13 Suppl 1: 57.

[25] Boene H, Vidler M, Sacoar C, Nhama A, Nhacolo A, Bique C, et al.: Community perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in southern Mozambique. *Reprod Health* 2016;13 Suppl 1: 33.

[26] Khowaja AR, Qureshi RN, Sheikh S, Zaidi S, Salam R, Sawchuck D, et al.: Community's perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in Sindh Pakistan: a qualitative study. *Reprod Health* 2016;13 Suppl 1: 36.

Supplementary Material 1 – Original version of Patient's testimony (Portuguese)

Note: to assure de-identifying of patient and setting, some parts of texts were suppressed and substituted by (...). Those suppressions do not significantly alter the sense of the testimony.

A convite da (...) relato minha experiência, como me senti e percebi a minha gestação. Cada experiência é única, subjetiva, carregada de uma bagagem pessoal, portanto não tenho como relatar a minha vivência sem contar um pouquinho da minha história e de situações que foram vivenciadas e influenciaram tanto positiva quanto negativamente esse momento tão singular.

Eu vinha de um processo de recuperação de um acidente sofrido pelo meu marido. Em outubro de 2014 ele sofreu uma queda de 18 metros praticando o esporte de escalada, e apesar de muito grave os seus ferimentos foram apenas nos dois tornozelos. Vivemos uma experiência de hospital, de cuidados, onde eu era a cuidadora, a acompanhante. Também na minha profissão de Pedagoga também vivencio essa perspectiva de cuidar, de zelar, e quando me vi diante de uma gravidez de risco, de internações, essa perspectiva mudou e eu passei a ser cuidada, uma sensação totalmente nova para mim, e que de certa forma exige uma entrega e mexeu demais comigo.

Há 5 anos atrás com 25 anos, eu descobri uma hipertensão crônica. Havia passado mal algumas vezes, mas acreditava estar passando mal do fígado, pois os sintomas eram dor de cabeça forte, e um mal estar estomacal. Não levei muito a sério, e sempre tomava algum chazinho que de certa forma ajudava. Certo dia passei muito mal, com esses mesmos sintomas, mas somado de uma fraqueza e uma dor como uma enxaqueca bem forte, com sensibilidade à luz e a ruídos. Fui ao pronto socorro da minha cidade, e constatou-se que minha pressão estava alta, 14x11. Fui encaminhada para um cardiologista do AME, onde fiz vários exames de urina, de sangue, urina 24 horas, ultrassom do rim, ultrassom abdômen total, eletro, esteira e não foi constatado nada de anormal. O médico entrou com uma medicação que era o Losartana, depois passou para o Bezilato de Anlodipina, com a medicação sempre consegui controlar a pressão e continuava a fazer acompanhamento e nada de anormal.

Em Fevereiro de 2016 descobri que estava grávida, foi uma felicidade imensa, pois eu já queria muito ter um filho, já planejava e o meu marido estava se recuperando super bem, então foi uma gestação muito desejada, muito esperada.

Logo no início já marquei o pré-natal na cidade onde eu moro, (...), que não tem hospital, apenas um posto de saúde. Informei ao médico a minha hipertensão crônica e o uso da medicação. Ele apenas substituiu pelo Metil dopa de 500mg , 1 vez ao dia, pediu exames normais de pré natal, e em nenhum momento me orientou a respeito de algum risco por conta da pressão alta ou sugeriu algum acompanhamento com cardiologista.

A gestação parecia ir bem, muito tranquila. Eu sentia as mudanças físicas e interiores, mas sem aquele idealismo, sem oba oba, bem pé no chão, uma transformação silenciosa, no dia a dia, no cotidiano. O feto ainda não concretamente sentido, mas ansiosamente esperado.

Eu fiz o pré natal, os exames de ultrassom, fui em 3 consultas com esse medico e tudo normal. No dia 11 de julho eu fui à consulta, e ao medir a minha pressão estava em 16x12, o médico mediu a minha barriga, olhou o ultrassom,

disse estar tudo ok, mas como a pressão estava alta eu ia tomar uma medicação e ficar um pouco em observação (ele disse apenas isso e não apareceu mais). A enfermeira me deu metildopa e mediu minha pressão, depois surgiu com um papel de internação do médico e disse que a ambulância iria me levar para o hospital. No meu ponto de vista as consultas pré-natais são muito rápidas e nesse caso o médico não conversou comigo, não me explicou absolutamente nada.

Fui internada (...), lá o médico de plantão apenas me disse que eu iria ficar internada para regular a dose da medicação. No dia seguinte outra médica de plantão pediu o exame de urina 24h e disse que eu estava ali só para regular a medicação. No terceiro dia, outra médica pediu um exame de ultrassom com doppler. A médica que fez o exame, não falava absolutamente nada e ficava fazendo cara de assustada, isso me deixou completamente apreensiva imaginando que algo de muito errado estava acontecendo.

O exame foi feito de manhã passei o dia pedindo para falar com a médica e ela apareceu no quarto apenas às 23h. Eu estava sozinha e ela extremamente seca me disse que o meu bebe estava com uma centralização fetal e que eu ia precisar “tirar o bebe” e isso não era feito ali, portanto ela ia pedir a minha transferência para outro hospital. Senti desses médicos uma ausência de diálogo, ausência de escuta, uma inabilidade não sabendo lidar com as questões emocionais do paciente.

Eu estava ali, sozinha, em uma vulnerabilidade emocional, com uma pressão que não regularizava, senti muito medo, muita insegurança, desespero, pois esse “tirar” para mim soou como “abortar” pois não podia ser feito ali. Aos prantos e completamente perdida, eu estava instalada em meio ao caos e só fui acalmar quando a enfermeira me explicou que não era isso, e sim que talvez eu precisasse fazer um parto prematuro e ali naquele hospital não tinha UTI neonatal e por isso eu iria ser transferida para um hospital com uma estrutura melhor. Não consegui dormir e na manhã seguinte fui transferida de (...), e cheguei ao (...) como emergência, sem entender absolutamente nada do que realmente estava acontecendo.

Cheguei ao Pronto Atendimento, fizeram alguns exames em mim, mediram a pressão, colheram sangue, urina, e fiz o ultrassom com doppler novamente. Aí sim me explicaram o que significava "centralização fetal" e disseram que o exame não indicava essa alteração, nem restrição de crescimento. A minha vaga era no Semi-intensivo do Centro Obstétrico e quando fui levada até lá, fiquei aguardando para fora do quarto sem entender nada também até que apareceu uma residente me explicando que não tinha necessidade de eu estar ali, e perguntou se eu estava entendendo o que estava acontecendo comigo, e eu disse que não fazia ideia.

Foi aí que ela me explicou que eu não precisava ficar preocupada, pois não havia alteração no bebê, portanto não precisaria fazer o parto naquele momento, mas que eu seria encaminhada para a enfermaria da (...), pois por conta da pressão estar alta, havia um protocolo e eu iria ficar internada para realizar exames e dar continuidade no pré natal na (...), pois era um pré natal de alto risco.

Estar ciente do que estava acontecendo me deixou bem mais calma, e a informação por mais trágica e tensa que seja, é essencial para o paciente. O paciente precisa saber o que está acontecendo, de uma forma clara, simples e gentil. Só o fato da médica dizer "parto prematuro" e não "tirar o seu bebê" já mudou completamente as minhas emoções, já me transmitiu confiança. Esse sentimento de confiança eu não havia sentido em nenhum momento antes, nem com o médico do meu pré natal, nem no outro hospital, pois ninguém dizia nada, ninguém explicava nada. Não houve uma humanização, foi tudo muito mecânico, até traumático.

Fui internada na enfermaria (...), onde aos poucos fui entendendo melhor o que realmente estava acontecendo comigo. Na primeira semana foi regulando a pressão, a minha pressão foi de difícil controle, fiz exames de urina 24h, foi constatando um pouco de perda de proteína, escutavam o coração do bebê, era super emocionante ouvir o coraçãozinho todos os dias e isso foi muito especial.

Tive alta e deveria voltar dali 4 dias para acompanhamento do pré natal. E aos poucos foram me explicando o que era a pré eclampsia, e que por conta da doença em algum momento iria surgir uma alteração no bebe, mas que eu estava sendo acompanhada de perto e que tentariam manter o bebe dentro da barriga o máximo de tempo possível e quando chegasse o momento a UTI neonatal poderia dar todo um suporte para sua sobrevivência e desenvolvimento.

Fui internada novamente. Mas dessa vez me senti insegura e a internação me pareceu como uma perda da minha autonomia, tanto de mim mesma, quanto da minha própria gravidez. Percebi os riscos que eu e o meu bebe estávamos expostos e fiquei um pouco depressiva. Mas aí surgiu o acolhimento inusitado, vindo de diferentes profissionais envolvidos, com sorrisos que curam e que confortam. Há também uma viagem para outras peles, outras mães e suas histórias, criando vínculos, conexões, empatia.

Nessa segunda internação houve uma prática de mudança em mim e comecei a entender melhor a minha condição, experimentei uma nova emoção e pude olhar e sentir a gravidez de uma forma mais intensa e genuína, vivenciada dia a dia, lentamente. Foi aí que meus exames começaram a se alterar significativamente, a pressão foi de difícil controle apesar da dose máxima de metil dopa, e perda de proteína pela urina, mas eu era totalmente assintomática. Depois de alguns dias recebi alta novamente.

Na terceira semana, passei pelo pré natal de hipertensão e foi aí que fiquei sabendo que ficaria internada até a realização do parto e me abri para esse momento. Ali na enfermaria senti como um espaço muito acolhedor, me senti protegida, me senti cuidada. Houve muitas trocas e sempre aproveitando os problemas para um florescimento humano.

Foi nesse momento também que a experiência da pré eclampsia foi vivenciada. Refletindo sobre o que estava vivendo, sentindo, juntando com aquilo que escutava dos profissionais da saúde, fui tentando entender e explicar a minha doença, construindo eu mesma o meu diagnóstico.

A atuação médica, sempre orientando sobre a doença, explicando procedimentos, com o olhar sempre atento teve um impacto muito positivo. Me sentia muito acolhida, era chamada pelo nome, conheciam o nome que eu colocaria no meu bebe. Eu estava vulnerável, era um momento de fragilidade, exposta ao risco, mas sentia confiança, pois eu sabia que eu estava no melhor lugar para ter meu filho.

Era realizado os exames de ultrassom com doppler toda semana, depois de 3 em 3 dias. Quando eu estava de 29 semanas +5 dias (era um domingo) um dos professores ao passar a visita quis realizar o exame de cardiotoco e constatou-se que eu estava tendo contrações, de 15 em 15 minutos e fiquei meio em observação para verificar se essas contrações iriam ficar mais constantes.

Na segunda-feira bem cedinho fiz um ultrassom com doppler, e deu uma alteração no bebe, quando voltei para o quarto, minhas coisas já estavam arrumadas e fui transferida para o C.O. O Dr me disse que iriam monitorar o coração do bebe, e se caso houvesse uma desaceleração iria direto para a sala de cirurgia, se não iria esperar até às 15h, pois eu tomaria um sulfato de magnésio durante 3 horas para proteção neural minha e do bebe. Também me explicou que o meu parto era bem arriscado, que o meu útero não estava preparado para ser cortado e nem o bebe preparado para nascer, mas que tudo estava preparado para me dar todo suporte. Ele me falou isso com uma voz tão doce, tão acolhedora e atenta, tocando os meus pés tão carinhosamente, que senti uma confiança e uma admiração muito grande por ele. Às 15 horas fui para a sala de cirurgia.

Ao entrar na sala, gelei, fiquei tensa, mas eu sabia que eu precisava ficar calma, que eu não podia ficar nervosa se não isso me prejudicaria. Foquei toda a minha atenção no anestesista, que me transmitiu segurança e tranquilidade. Logo surgiu o médico e meu marido também, eu estava muito emocionada e entregue àquele momento tão especial.

Foi tudo muito rápido, não pude ver, mas ouvi 3 chorinhos, inesquecível. O médico disse que o (...) nasceu muito bem, teve notas 8 e 10 na escala Apgar,

que nasceu dentro da bolsa, pois isso preservou o bebê, mas que se tivessem esperado mais um dia talvez ele não teria sobrevivido. Ele nasceu com 1075kg e foi levado para a UTI neonatal. O parto foi muito bonito, emocionante.

Depois do parto fui levada à sala de recuperação e depois para o Semi intensivo, lá continuaram me observando. Todos os meus sinais vitais controlados, e também os meus reflexos. Continuei com o sulfato de magnésio por mais 24 horas. Me explicaram que após o parto ainda poderia surgir algum problema da eclampsia, podendo gerar problemas neurológicos, mas tudo correu bem e voltei para a (...). Me disseram que logo depois do parto minha pressão caiu bastante.

Lá fiquei, e tive uma anemia muito forte. Não tive condições de ir conhecer meu filho que estava na neonatal. Foi aí que me senti completamente despedaçada, com o emocional abalado, com medo, apreensiva. Tive que tomar uma bolsa de ferro na veia, para ver se normalizava, se não eu precisaria de uma transfusão de sangue. Mas tudo se normalizou.

Nesse momento, senti uma culpa, de não estar perto do meu filho, dele ter nascido antes, senti raiva de mim, e me vi diante de um nível de stress muito grande. Consegui ir conhecê-lo, mas não pude pegar, tocar, amamentar, isso foi muito triste para mim. Mas estava feliz, de saber que estava vivo. A partir daquele momento, ficar internada foi um sofrimento só, a minha pressão voltou a subir e não se normalizava por nada. Não conseguia comer, não conseguia dormir, nem ir ao banheiro, tudo que eu queria era a minha cama, a minha casa. Já fazia mais ou menos uns 40 dias de internação e depois de muito conversar com as médicas, tive alta.

Fui para casa, descansei por 2 dias, e a vivência de hospital continuou. Foram 35 dias na neonatal do Caism, mas sempre correndo tudo bem, o bebê ganhando peso, se desenvolvendo, sem grandes intercorrências. Não foi fácil, ficamos hospedados em casa de amigos, íamos 3 vezes por dia visitá-lo, torcendo para que as enfermeiras deixassem a gente tocar, pegar, cheirar.

A parte da amamentação também foi muito difícil, não pude amamentá-lo, pois ele utilizava uma sonda, e eu ficava indo ao banco de leite ordenhar, um

sofrimento, uma pressão muito grande por parte das enfermeiras, sendo muitas vezes bem insensíveis, fazendo comentários sobre a quantidade de leite, me deixando ainda mais nervosa, e frustrada.

Por fim depois dos 35 dias fomos transferidos de volta para a (...). Precisou de 5 médicas para me convencer a voltar, depois de tudo que passei nesse hospital, mas ao dizer que precisavam da vaga pois haviam 3 partos a ser realizados mas não havia vaga na neonatal, eu aceitei na hora.

Fiquei mais 15 dias na (...), mas fiquei com ele no quarto, aguardando apenas ele atingir os 2 kg para poder ter alta do hospital. Agora ele está com 7 meses, super saudável, muito esperto e feliz.

5. DISCUSSÃO GERAL

Esta dissertação de Mestrado apresenta os resultados de quatro estudos originais desenvolvidos nos últimos dois anos, sendo uma revisão sistemática da literatura, dois estudos observacionais, um deles sendo uma análise secundária de um estudo previamente publicado, e um relato de caso com uma abordagem qualitativa.

A revisão sistemática, que originou o primeiro artigo desta dissertação, buscou responder ao questionamento de quando seria o melhor momento para a resolução de gestações acometidas por pré-eclâmpsia antes das 37 semanas de gravidez. Foi desenvolvido uma metodologia de busca e revisão sistemática da literatura à partir de termos de pesquisa previamente estabelecidos.

Com base nos resultados aferidos, pode-se, inicialmente, concluir que mulheres acometidas por pré-eclâmpsia que apresentem evidências de gravidade devem ter a gestação interrompida, após estabilização materna, transferência para centro com recursos adequados e corticoterapia para maturação pulmonar, se indicada. A conduta expectante é contra-indicada, ainda que a resolução possa determinar um parto extremamente prematuro com poucas chances para o nascituro. Isto estabelecido, devem-se dividir as demais mulheres em dois grupos: aquelas cujo estabelecimento da doença deu-se antes das 34 semanas daquelas cuja doença se instalou após as 34 semanas e antes das 37 semanas^{24; 51; 85; 86; 108; 109}.

À partir da divisão acima estabelecida, propõe-se que, nas gestações cuja instalação da doença for abaixo de 34 semanas, deve-se realizar a conduta expectante, como forma de se reduzir as complicações associadas à prematuridade, ao mesmo tempo em que os resultados dos estudos avaliados não demonstraram um aumento da ocorrência de desfechos maternos negativos, tais quais a progressão para pré-eclâmpsia grave ou ocorrência de morte materna^{24; 87}.

Já nas gestações com idade gestacional entre 34 a 37 semanas, os resultados dos estudos avaliados não permitem assegurar ser a resolução

imediate, em oposição ao manejo expectante, a melhor conduta a ser tomada, quando se consideram como desfechos os prejuízos associados à prematuridade ou a ocorrência de desfechos maternos graves. Nesta idade gestacional, complicações perinatais associadas à prematuridade tardia se tornam menos frequentes e também menos graves, e se mostraram iguais em ambos os grupos, ao passo que a progressão da doença materna se mostrou menos frequente que em idades gestacionais mais precoces. Desta forma, propõe-se que a conduta seja compartilhada com a mulher, após oferta de informação qualificada para a tomada da decisão ^{24; 86; 87; 88; 89; 90; 91}.

É necessário se considerar que, em países em estágios de desenvolvimento sócio-econômico semelhantes ao Brasil, os distúrbios hipertensivos são uma importante indicação de partos prematuros terapêuticos¹¹⁰, e a carência de leitos de terapia intensiva neonatal é um fato reconhecido. Desta forma, a aplicação das evidências levantadas na revisão sistemática deve considerar a capacidade do serviço no qual a mulher está atendida, e sua transferência para centro que disponha de recursos não deve ser postergada⁸⁶.

A via de parto deve ser preferencialmente vaginal, devendo-se propor a indução de parto quando houver estabilidade clínica materna, boa vitalidade fetal, colo uterino favorável em idade gestacional menor que 30 semanas e idade gestacional superior a 32 semanas. É importante que haja disponibilidade de equipe anestésica e que a equipe de suporte neonatal esteja preparada para realizar atendimento ao recém-nascido que eventualmente necessite de suporte intensivo imediatamente após o nascimento⁸⁶. As taxas de cesárea entre as mulheres acometidas por pré-eclâmpsia são elevadas, atingindo 44% das mulheres acometidas no termo e chegando até a 77% entre aquelas que desenvolvem a doença antes das 34 semanas ²⁴. Ainda assim, os ensaios clínicos mostram que a indução de parto pré-termo, quando decidida a interrupção da gravidez, pode reduzir a ocorrência de cesárea para taxas em torno de 40% ^{90; 91}.

Este projeto de pesquisa foi apoiado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), sendo o prazo

para sua finalização menor do que o tempo habitualmente gasto para a realização de revisões sistemáticas, o que restringiu o período da literatura estudado bem como o número de bases de dados pesquisadas, o que é um ponto fraco do estudo. Devido a isso, não foi possível seu registro na base de dados PROSPERO, como preveem as melhores práticas para a publicação de revisões sistemáticas, como a iniciativa PRISMA¹⁰⁴. Ainda assim, uma metodologia clara de pesquisa foi desenvolvida e aplicada com bastante rigor pelos pesquisadores, produzindo uma revisão sistemática robusta e que reflete as mais recentes conclusões da literatura.

Já o primeiro estudo observacional que compõe esta dissertação foi construído à partir da experiência assistencial no CAISM, tanto no ambulatório de pré-natal especializado em hipertensão e pré-eclâmpsia como na unidade de internação de patologia obstétrica. Este estudo congrega dois projetos de pesquisa que estudavam os desfechos maternos e perinatais em mulheres acometidas por pré-eclâmpsia.

Nossos resultados mostraram uma associação entre a maior intensidade da proteinúria com piores resultados maternos e perinatais. As mulheres que apresentaram proteinúria maciça, isto é, acima de 5 gramas em amostra urinária de 24 horas tiveram maior progressão para pré-eclâmpsia grave, bem como uma idade gestacional média ao parto significativamente inferior aos demais grupos, com uma alta ocorrência de partos prematuros. Também foram observados, neste grupo, piores resultados perinatais, possivelmente atribuíveis à prematuridade. Além disso observamos, em todos os grupos, a persistência de lesão renal, determinada pela persistência de proteinúria significativa em amostras colhidas após o 40º dia de puerpério.

A exclusão da proteinúria como critério obrigatório para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, quando presentes outros sinais de gravidade, permitiu uma ampliação dos critérios diagnósticos, levando mais mulheres a serem adequadamente tratadas. A obtenção da proteinúria, quando outros sinais de gravidade, compatíveis com a fisiopatologia da doença, estão clinicamente ou laboratorialmente demonstrados, apenas atrasa o diagnóstico e tratamento da doença^{4; 5; 8}. Entretanto, nossos resultados sugerem que,

quando possível, a obtenção da proteinúria permite predizer a chance de progressão para quadros mais graves da doença.

Outro ponto interessante do trabalho foi demonstrar a persistência da proteinúria em mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia. O baixo número de mulheres que retornaram para a revisão puerperal não permite que implicações estatísticas sejam realizadas, entretanto levanta a necessidade para a realização de estudos futuros que busquem avaliar a persistência da lesão renal e a progressão para a doença renal neste grupo de mulheres. É importante que o obstetra seja conscientizado da importância de um adequado seguimento pós-parto das mulheres acometidas por pré-eclâmpsia, que devem ter sua função renal avaliada no puerpério tardio. Espera-se a normalização da proteinúria seis meses após o parto, e sabe-se que uma fração das mulheres que persistirem com proteinúria evoluirão com doença renal crônica, motivo pelo qual aquelas que permanecerem proteinúricas devem ser adequadamente avaliadas por nefrologista no puerpério ^{27; 111; 112; 113}.

O segundo estudo observacional que compõe esta dissertação de Mestrado é uma análise secundária da Coorte de Morbidade Materna Grave – COMMAG¹⁰⁶, estudo realizado no CAISM à partir de 2009 e que avaliou mulheres que apresentaram morbidade materna grave e foram internadas no hospital, bem como houve um grupo controle de mulheres que não apresentaram intercorrências e tiveram parto no mesmo período.

O objetivo desta análise secundária foi entender quais condições de morbidade materna grave se correlacionavam com os melhores e piores escores de funcionalidade, como avaliada pela ferramenta psicométrica WHODAS 2.0. Nossos resultados mostraram que as mulheres com piores resultados tinham sido mais acometidas por morbidade materna grave, e que, neste grupo, as causas hipertensivas apresentaram significativo impacto sobre pior funcionalidade no longo prazo.

Foi interessante constatar que, ainda que tenha havido diferença estatística quanto à pontuação no WHODAS 2.0 entre as mulheres que tiveram morbidade materna grave de causa hipertensiva, a variação foi numericamente

pequena (aproximadamente 3,5 pontos). Estudos futuros são necessários para entender se pequenas variações neste escore determinam algum significado clínico na vida destas mulheres.

Cada vez mais a literatura se interessa pelo impacto de longo prazo de condições que tenham afetado a vida da mulher durante a gravidez, e há evidências que a ocorrência de morbidade materna de fato impacte por um longo período após o parto³⁵. O WHODAS 2.0 se mostrou uma boa ferramenta para a avaliação da funcionalidade em diversas condições^{114; 115}, e já foi validado para a prática obstétrica¹⁰³, então poderá ser usado em outros estudos pelos grupos que estudam morbidade materna. O Maternal Morbidity Working Group (MMWG), um grupo da OMS que se dedica ao estudo de morbidade materna, formado por especialistas de diversos locais do mundo, tem proposto a utilização da ferramenta WHODAS 2.0 em mulheres acometidas por morbidade na gravidez, como forma de avaliar o impacto desta condição sobre sua funcionalidade. As mulheres acometidas por morbidade materna tem, por vezes, de lidar com diferentes dificuldades, tanto relacionadas à sua própria doença, como associadas à prematuridade de seus filhos. Desta forma, a ferramenta WHODAS 2.0 poderá ser aprimorada para se adequar às particularidades desta população.

Por fim, o último estudo que compõe esta dissertação de Mestrado é um relato de caso realizado à partir de uma abordagem qualitativa, congregando os dados médicos obtidos do prontuário com as ideias e percepções da paciente em escrita de própria autoria, ordenados entre si de forma cronológica.

A principal contribuição deste estudo foi mostrar a importância de se estabelecer uma comunicação clara e empática com o paciente como forma de garantir entendimento do quadro clínico e adesão às propostas terapêuticas. É óbvio, até pelo próprio desenho do estudo, que as avaliações pessoais de uma única mulher em um relato de caso não são generalizáveis, entretanto elas sugerem um caminho de pesquisa a ser iniciado.

A capacidade de se comunicar com empatia não é uma habilidade inata, entretanto pode ser treinada em médicos e acadêmicos de medicina, estreitando laços entre médico e paciente e permitindo melhores resultados no tratamento da doença;A realização de consultas simuladas e o feedback especializado são técnicas que permitem o desenvolvimento de uma comunicação empática^{116; 117; 118}.

A comunicação clara entre médico e paciente não é apenas uma questão de interesse legal de ambas as partes¹¹⁹, mas sim uma forma de inteirar o doente de sua condição, permitir a toma de decisões de forma claramente esclarecida e acolher o paciente em suas necessidades. Na prática obstétrica, estimular o apoderamento do diagnóstico pelo doente, como sujeito ativo das decisões, pode se relacionar com melhores desfechos^{120; 121}.

A pré-eclâmpsia, até mesmo por ter sido nosologicamente definida há poucos mais de 50 anos^{1; 3}, ainda não é entendida como doença por diversas comunidades tradicionais, e suas manifestações clínicas podem ser confundidas com possessões ou mensagens espirituais^{122; 123; 124}. Ainda que devamos respeitar os conhecimentos e crenças tradicionais, é mandatório provêr conhecimentos e se aliar aos provedores de cuidados obstétricos nestas comunidades, notadamente pobres, para que reconheçam e deem os cuidados iniciais às mulheres acometidas pela doença.

A pré-eclâmpsia é uma doença multifacetada e permite estudos que se estendem do nível molecular até a aplicação de medidas para grandes populações. Nos últimos anos, foi criado no CAISM um biobanco que já guarda mais de 50 amostras de placentas, com espécimes representativos de diversas doenças, dentre as quais a pré-eclâmpsia. Trata-se de uma das primeiras, se não a primeira, iniciativa neste sentido no Brasil. As amostras são coletadas conforme um protocolo estabelecidos e armazenadas congeladas e também em blocos de parafina, o que permitirá estudos futuros correlacionando achados imunohistoquímicos com as manifestações clínicas da doença.

O uso de biomarcadores para predição de gravidade e indicação de resolução da gravidez também é alvo de estudos. O CAISM é partícipe de

um estudo multicêntrico, o PREPARE (Redução da Prematuridade à partir dos Cuidados na Pré-Eclâmpsia), que identificará, numa população de risco habitual, os marcadores mais associados ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia pré-termo, bem como o uso destes como um indicador da conduta expectante ou da necessidade de imediata resolução da gravidez.

Como perspectivas futuras, os estudos do impacto da morbidade materna sobre a qualidade de vida e funcionalidade da mulher também serão alvos de futuros projetos, em estreita colaboração com órgãos internacionais, como a OMS, além de permitir o intercâmbio de jovens pesquisadores com centros de estudos internacionais em pesquisa qualitativa e revisões sistemáticas.

6. CONCLUSÕES

6.1: Nas mulheres com pré-eclâmpsia antes das 34 semanas, a interrupção da gravidez deve ser postergada a fim de se melhorar a condição de maturidade fetal; em mulheres cuja doença se instalou entre 34 a 37 semanas, a decisão pela resolução imediata ou a postergação do parto deve ser tomada após o compartilhamento de informações e decisões com a mulher, tendo-se em vista os riscos da prematuridade e da evolução para formas mais graves da pré-eclâmpsia. Nos casos em que haja evidência de gravidade materna ou fetal, independente da idade gestacional, a resolução deve ser imediata.

6.2: A identificação dos valores de proteinúria de 24 horas não é fundamental para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, e não deve atrasar ou postergar a tomada de decisões ante evidências clínicas ou laboratoriais de piora do quadro materno. Entretanto, quando possível, o resultado deve ser obtido e se deve saber que valores de proteinúria superior a 2 gramas/24h ou maciça (superior a 5 gramas) se correlacionam com piores desfechos maternos e perinatais, principalmente com uma instalação mais precoce da doença e consequente aumento da incidência de prematuridade nestes dois grupos.

6.3: Mulheres acometidas por morbidade materna, independente da causa, apresentam piores resultados na avaliação de funcionalidade pela ferramenta avaliada (WHODAS 2.0). As mulheres acometidas por complicações hipertensivas na gravidez apresentam escores de funcionalidade significativamente piores daquelas que foram acometidas por outras morbidades.

6.4: O estabelecimento de linhas de comunicação claras entre a paciente e a equipe médica é fundamental para uma adequada compreensão do diagnóstico e das escolhas terapêuticas, principalmente em mulheres que se encontrem diante de um quadro grave. Ver-se diante de diagnósticos graves gera reflexões importantes sobre os efeitos do tratamento e a necessidade de aderência aos cuidados propostos, e o acolhimento adequado, com comunicação clara e precisa pela equipe assistencial favorece o fortalecimento de vínculos e a aceitação das propostas terapêuticas.

7. REFERÊNCIAS

- ¹ CHESLEY, L. C. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. **Clin Obstet Gynecol**, v. 27, n. 4, p. 801-20, Dec 1984. ISSN 0009-9201 (Print)0009-9201.
- ² THOMSON, W. W. The Renal Aspects of Essential Vascular Hypertension: Hyperpiesia of CLifford Albutt. **Br Med J**, v. 2, n. 3802, p. 910-4, Nov 18 1933. ISSN 0007-1447 (Print)0007-1447.
- ³ NELSON, T. R. A clinical study of pre-eclampsia. **J Obstet Gynaecol Br Emp**, v. 62, n. 1, p. 48-57, Feb 1955. ISSN 0307-1871 (Print)0307-1871. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.
- ⁴ TRANQUILLI, A. L. et al. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). **Pregnancy Hypertens**, v. 3, n. 1, p. 44-7, Jan 2013. ISSN 2210-7789 (Print)2210-7789. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2012.11.001>>.
- ⁵ TRANQUILLI, A. L.; DEKKER, G.; MAGEE, L. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. **Pregnancy Hypertens**, v. 4, n. 2, p. 97-104, Apr 2014. ISSN 2210-7797. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104417>>.
- ⁶ ACOG. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. **Obstet Gynecol**, v. 99, n. 1, p. 159-67, Jan 2002. ISSN 0029-7844. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16175681>>.
- ⁷ LINDHEIMER, M. D. et al. ASH position paper: hypertension in pregnancy. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 11, n. 4, p. 214-25, Apr 2009. ISSN 1751-7176. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19614806>>.
- ⁸ SNYDAL, S. Major changes in diagnosis and management of preeclampsia. **J Midwifery Womens Health**, v. 59, n. 6, p. 596-605, 2014 Nov-Dec 2014. ISSN 1542-2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377651>>.
- ⁹ LOTUFO, F. A. et al. Situational analysis of facilitators and barriers to availability and utilization of magnesium sulfate for eclampsia and severe

preeclampsia in the public health system in Brazil. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 16, p. 254, 2016. ISSN 1471-2393. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577571>>.

- 10 DULEY, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. **Semin Perinatol**, v. 33, n. 3, p. 130-7, Jun 2009. ISSN 1558-075X (Electronic) 0146-0005 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464502>>.
- 11 SAY, L. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. **Lancet Glob Health**, v. 2, n. 6, p. e323-33, Jun 2014. ISSN 2214-109X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103301>>.
- 12 GIORDANO, J. C. et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e97401, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019598/pdf/pone.0097401.pdf>>.
- 13 SOUZA, R. T. et al. The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). In: (Ed.). **PLoS One**, v.11, 2016. ISBN 1932-6203 (Electronic).
- 14 LEAL, M. D. et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. **Reprod Health**, v. 13, n. Suppl 3, p. 127, Oct 17 2016. ISSN 1742-4755. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12978-016-0230-0>>.
- 15 DELORME, P. et al. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. **Obstet Gynecol**, v. 127, n. 1, p. 40-8, Jan 2016. ISSN 1873-233X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646125>>.
- 16 FRANCA, E. B. et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. **Rev Bras Epidemiol**, v. 20Suppl 01, n. Suppl 01, p. 46-60, May 2017. ISSN 1415-790x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050005>>.

- 17 SOUZA, J. P. [Maternal mortality and development: the obstetric transition in Brazil]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 35, n. 12, p. 533-5, Dec 2013. ISSN 1806-9339. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500506>>.
- 18 UNDP. Sustainable Development Goals., 2015. Disponível em: <<http://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>>.
- 19 SOUZA, J. P. et al. Obstetric transition: the pathway towards ending preventable maternal deaths. **BJOG**, v. 121 Suppl 1, p. 1-4, Mar 2014. ISSN 1471-0528. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641529>>.
- 20 SOUZA, J. P. [Maternal mortality and the new objectives of sustainable development (2016-2030)]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 37, n. 12, p. 549-51, Dec 2015. ISSN 1806-9339. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26647842>>.
- 21 VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A. Strategies to reduce the global burden of direct maternal deaths. **Obstet Med**, v. 10, n. 1, p. 5-9, Mar 2017. ISSN 1753-495X (Print)1753-495x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753495x16686287>>.
- 22 LAMBERT, G. et al. Preeclampsia: an update. **Acta Anaesthesiol Belg**, v. 65, n. 4, p. 137-49, 2014. ISSN 0001-5164 (Print)0001-5164. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.
- 23 BARTSCH, E. et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. **BMJ**, v. 353, p. i1753, Apr 2016. ISSN 1756-1833. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094586>>.
- 24 PETTIT, F. et al. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. **Pregnancy Hypertens**, v. 5, n. 2, p. 198-204, Apr 2015. ISSN 2210-7797. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943645>>.
- 25 SEELY, E. W.; ECKER, J. Chronic hypertension in pregnancy. **Circulation**, v. 129, n. 11, p. 1254-61, Mar 2014. ISSN 1524-4539. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637432>>.

- 26 ALPOIM, P. N. et al. The unexpected beneficial role of smoking in preeclampsia. **Clin Chim Acta**, v. 459, p. 105-8, Aug 01 2016. ISSN 0009-8981. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.030>>.
- 27 PICCOLI, G. B. et al. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. **J Nephrol**, v. 30, n. 3, p. 307-317, Jun 2017. ISSN 1121-8428. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40620-017-0390-1>>.
- 28 GRAHAM, W. et al. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. **Lancet**, Sep 2016. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27642022>>.
- 29 CHRISTENSEN, M. et al. Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment - Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? **Pregnancy Hypertens**, v. 6, n. 2, p. 110-4, Apr 2016. ISSN 2210-7789. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2016.04.001>>.
- 30 BOKSLAG, A. et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. **Early Hum Dev**, v. 102, p. 47-50, Nov 2016. ISSN 1872-6232. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27659865>>.
- 31 LOPES VAN BALEN, V. A. et al. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. **J Nephrol**, v. 30, n. 3, p. 403-409, Jun 2017. ISSN 1121-8428. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40620-016-0342-1>>.
- 32 GIANNUBILO, S. R.; LANDI, B.; CIAVATTINI, A. Preeclampsia: what could happen in a subsequent pregnancy? **Obstet Gynecol Surv**, v. 69, n. 12, p. 747-62, Dec 2014. ISSN 1533-9866. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503109>>.
- 33 MELAMED, N. et al. Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 25, n. 11, p. 2248-51, Nov 2012. ISSN 1476-4954. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524456>>.

- 34 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International classification of functioning, disability and health : ICF**. Geneva: World Health Organization, 2008. 373 p. ISBN 9789241547413.
- 35 NORHAYATI, M. N.; NIK HAZLINA, N. H.; ANIZA, A. A. Functional status of women with and without severe maternal morbidity: A prospective cohort study. **Women Birth**, v. 29, n. 5, p. 443-449, Oct 2016. ISSN 1878-1799. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972285>>.
- 36 SOUZA, J. P. et al. An emerging "maternal near-miss syndrome": narratives of women who almost died during pregnancy and childbirth. **Birth**, v. 36, n. 2, p. 149-58, Jun 2009. ISSN 1523-536X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19489809>>.
- 37 FLEURY, C.; PARPINELLI, M.; MAKUCH, M. Development of the mother-child relationship following pre-eclampsia. **Journal of Reproductive and Infant Psychology**, v. 28, n. 3, p. 297, 2010.
- 38 TRANQUILLI, A. L. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. **Pregnancy Hypertens**, v. 4, n. 2, p. 97-104, Apr 2014. ISSN 2210-7797. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104417>>.
- 39 LOWE, S. A. et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 49, n. 3, p. 242-6, Jun 2009. ISSN 1479-828X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19566552>>.
- 40 PHIPPS, E. et al. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 11, n. 6, p. 1102-13, Jun 2016. ISSN 1555-905X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094609>>.
- 41 STEEGERS, E. A. et al. Pre-eclampsia. **Lancet**, v. 376, n. 9741, p. 631-44, Aug 2010. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598363>>.
- 42 AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 122, n. 5, p. 1122-31, Nov 2013. ISSN

- 1873-233X. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150027>>.
- 43 CHAIWORAPONGSA, T. et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. **Nat Rev Nephrol**, v. 10, n. 8, p. 466-80, Aug 2014. ISSN 1759-507X. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003615>>.
- 44 MORTON, A. Imitators of preeclampsia: A review. **Pregnancy Hypertens**, v. 6, n. 1, p. 1-9, Jan 2016. ISSN 2210-7789. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2016.02.001>>.
- 45 CHOTAYAPORN, T. et al. Comparison of proteinuria determination by urine dipstick, spot urine protein creatinine index, and urine protein 24 hours in lupus patients. **J Clin Rheumatol**, v. 17, n. 3, p. 124-9, Apr 2011. ISSN 1536-7355. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441821>>.
- 46 SNYDER, S.; JOHN, J. S. Workup for proteinuria. **Prim Care**, v. 41, n. 4, p. 719-35, Dec 2014. ISSN 1558-299X. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439530>>.
- 47 BABA, Y. et al. Urinary protein-to-creatinine ratio in pregnant women after dipstick testing: prospective observational study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 15, n. 1, p. 331, 2015. ISSN 1471-2393. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667089>>.
- 48 CÔTÉ, A. M. et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? **Am J Obstet Gynecol**, v. 199, n. 6, p. 625.e1-6, Dec 2008. ISSN 1097-6868. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718568>>.
- 49 YAMADA, T. et al. Problems in methods for the detection of significant proteinuria in pregnancy. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 40, n. 1, p. 161-6, Jan 2014. ISSN 1447-0756. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102664>>.
- 50 MATEUS, J. et al. Massive Urinary Protein Excretion Associated with Greater Neonatal Risk in Preeclampsia. **AJP Rep**, v. 7, n. 1, p. e49-e58, Jan 2017. ISSN 2157-6998. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28348923>>.

- 51 NEWMAN, M. G. et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. **Am J Obstet Gynecol**, v. 188, n. 1, p. 264-8, Jan 2003. ISSN 0002-9378. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548227>>.
- 52 BUCHBINDER, A. et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 186, n. 1, p. 66-71, Jan 2002. ISSN 0002-9378 (Print)0002-9378. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.
- 53 CHAN, P. et al. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? **Bjog**, v. 112, n. 3, p. 280-5, Mar 2005. ISSN 1470-0328 (Print)1470-0328. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00395.x>>.
- 54 WAUGH, J. et al. Urine protein estimation in hypertensive pregnancy: which thresholds and laboratory assay best predict clinical outcome? **Hypertens Pregnancy**, v. 24, n. 3, p. 291-302, 2005. ISSN 1064-1955 (Print)1064-1955. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/10641950500281019>>.
- 55 PAYNE, B. et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 33, n. 6, p. 588-97, Jun 2011. ISSN 1701-2163 (Print)1701-2163. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.
- 56 DORET, M. [Postnatal visit: Routine and particularity after complicated pregnancy--Guidelines for clinical practice]. **J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)**, v. 44, n. 10, p. 1118-26, Dec 2015. ISSN 0150-9918. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.09.018>>.
- 57 ACHARYA, A. et al. Prediction of preeclampsia-bench to bedside. **Curr Hypertens Rep**, v. 16, n. 11, p. 491, Nov 2014. ISSN 1534-3111. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239543>>.
- 58 HAGMANN, H. et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. **Clin Chem**, v. 58, n. 5, p. 837-45, May 2012. ISSN 1530-8561. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431894>>.
- 59 ANDERSON, U. D. et al. First trimester prediction of preeclampsia. **Curr Hypertens Rep**, v. 17, n. 9, p. 584, Sep 2015. ISSN 1534-3111. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232922>>.

- 60 VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A. Pre-eclampsia: an update. **Curr Hypertens Rep**, v. 16, n. 8, p. 454, Aug 2014. ISSN 1534-3111 (Electronic)
- 1522-6417 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915961>>.
- 61 MOL, B. W. et al. Pre-eclampsia. **Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 999-1011, Mar 05 2016. ISSN 0140-6736. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00070-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00070-7)>.
- 62 VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A.; ROBERTS, J. M. Subclassification of preeclampsia. **Hypertens Pregnancy**, v. 22, n. 2, p. 143-8, 2003. ISSN 1064-1955. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908998>>.
- 63 ROBERTS, J. M.; HUBEL, C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. **Placenta**, v. 30 Suppl A, p. S32-7, Mar 2009. ISSN 0143-4004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070896>>.
- 64 CUSHEN, S. C.; GOULOPOULOU, S. New Models of Pregnancy-Associated Hypertension. **Am J Hypertens**, May 02 2017. ISSN 0895-7061. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpx063>>.
- 65 KAUFMANN, P.; BLACK, S.; HUPPERTZ, B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. **Biol Reprod**, v. 69, n. 1, p. 1-7, Jul 2003. ISSN 0006-3363 (Print)0006-3363. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.102.014977>>.
- 66 SIRCAR, M.; THADHANI, R.; KARUMANCHI, S. A. Pathogenesis of preeclampsia. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 24, n. 2, p. 131-8, Mar 2015. ISSN 1062-4821. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/mnh.000000000000105>>.
- 67 ROBERTS, J. M. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **Am J Obstet Gynecol**, v. 161, n. 5, p. 1200-4, Nov 1989. ISSN 0002-9378. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2589440>>.

- 68 MYATT, L.; ROBERTS, J. M. Preeclampsia: Syndrome or Disease? **Curr Hypertens Rep**, v. 17, n. 11, p. 83, Nov 2015. ISSN 1534-3111. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362531>>.
- 69 FURUTA, I. et al. Association between nephrinuria, podocyturia, and proteinuria in women with pre-eclampsia. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 43, n. 1, p. 34-41, Jan 2017. ISSN 1341-8076. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/jog.13180>>.
- 70 BROSENS, I.; PIJNENBORG, R.; BENAGIANO, G. Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. **Transplantation**, v. 96, n. 3, p. 227-33, Aug 2013. ISSN 1534-6080. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466636>>.
- 71 MAGEE, L. A. et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? **Hypertension**, v. 68, n. 5, p. 1153-1159, Nov 2016. ISSN 0194-911x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07862>>.
- 72 LEEMAN, L.; DRESANG, L. T.; FONTAINE, P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Am Fam Physician**, v. 93, n. 2, p. 121-7, Jan 15 2016. ISSN 0002-838x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.
- 73 EL GUINDY, A. A.; NABHAN, A. F. A randomized trial of tight vs. less tight control of mild essential and gestational hypertension in pregnancy. **J Perinat Med**, v. 36, n. 5, p. 413-8, 2008. ISSN 0300-5577 (Print)0300-5577. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1515/jpm.2008.060>>.
- 74 VON DADELSZEN, P. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. **Lancet**, v. 355, n. 9198, p. 87-92, Jan 08 2000. ISSN 0140-6736 (Print)0140-6736. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.
- 75 MAGEE, L. A. et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. **N Engl J Med**, v. 372, n. 5, p. 407-17, Jan 29 2015. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>>.
- 76 AHMED, R. J. et al. The Cost Implications of Less Tight Versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy (CHIPS Trial). **Hypertension**, v. 68, n. 4, p. 1049-55, Oct 2016. ISSN 0194-911x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07466>>.

- 77 MAGEE, L. A. et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. **Bjog**, v. 123, n. 7, p. 1143-51, Jun 2016. ISSN 1470-0328. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13569>>.
- 78 ALLEN, S. E. et al. Is use of multiple antihypertensive agents to achieve blood pressure control associated with adverse pregnancy outcomes? **J Perinatol**, v. 37, n. 4, p. 340-344, Apr 2017. ISSN 0743-8346. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jp.2016.247>>.
- 79 DULEY, L. et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. CD000025, Nov 2010. ISSN 1469-493X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069663>>.
- 80 MCDONALD, S. D. et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 118, n. 2, p. 90-6, Aug 2012. ISSN 1879-3479. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703834>>.
- 81 JACQUEMYN, Y. et al. The use of intravenous magnesium in non-preeclamptic pregnant women: fetal/neonatal neuroprotection. **Arch Gynecol Obstet**, v. 291, n. 5, p. 969-75, May 2015. ISSN 1432-0711. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501980>>.
- 82 LOCATELLI, A.; CONSONNI, S.; GHIDINI, A. Preterm labor: approach to decreasing complications of prematurity. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 42, n. 2, p. 255-74, Jun 2015. ISSN 1558-0474. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002165>>.
- 83 PRYDE, P. G.; MITTENDORF, R. Using prophylactic, but not tocolytic, magnesium sulfate to reduce cerebral palsy related to prematurity: what dose, and what about infant mortality? **J Perinat Med**, v. 39, n. 4, p. 375-8, Jul 2011. ISSN 1619-3997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488809>>.
- 84 MANAJ, A.; RRUGIA, A.; MANOKU, N. The impact of preeclampsia in pregnancy. **J Prenat Med**, v. 5, n. 1, p. 19-22, Jan 2011. ISSN 1971-3290. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22439070>>.

- 85 KOOPMANS, C. M. et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. **Lancet**, v. 374, n. 9694, p. 979-88, Sep 2009. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656558>>.
- 86 CHAPPELL, L. C.; MILNE, F.; SHENNAN, A. Is early induction or expectant management more beneficial in women with late preterm pre-eclampsia? **BMJ**, v. 350, p. h191, Apr 2015. ISSN 1756-1833. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25861796>>.
- 87 LISONKOVA, S. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 124, n. 4, p. 771-81, Oct 2014. ISSN 1873-233X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198279>>.
- 88 HELOU, A. et al. Management of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy: Could we do better? **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, Jul 2016. ISSN 1479-828X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396975>>.
- 89 MCKINNEY, D. et al. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 214, n. 3, p. 395.e1-7, Mar 2016. ISSN 1097-6868. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26767794>>.
- 90 BROEKHUIJSEN, K. et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 385, n. 9986, p. 2492-501, Jun 2015. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817374>>.
- 91 OWENS, M. Y. et al. Management of preeclampsia when diagnosed between 34-37 weeks gestation: deliver now or deliberate until 37 weeks? **J Miss State Med Assoc**, v. 55, n. 7, p. 208-11, Jul 2014. ISSN 0026-6396. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252423>>.
- 92 CHOU, D. et al. Constructing maternal morbidity - towards a standard tool to measure and monitor maternal health beyond mortality. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 16, p. 45, Mar 02 2016. ISSN 1471-2393. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0789-4>>.

- 93 FIROZ, T. et al. Measuring maternal health: focus on maternal morbidity. **Bull World Health Organ**, v. 91, n. 10, p. 794-6, Oct 2013. ISSN 1564-0604. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24115804>>.
- 94 PATTINSON, R. C.; HALL, M. Near misses: a useful adjunct to maternal death enquiries. **Br Med Bull**, v. 67, p. 231-43, 2003. ISSN 0007-1420. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711767>>.
- 95 SAY, L. et al. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 23, n. 3, p. 287-96, Jun 2009. ISSN 1532-1932. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303368>>.
- 96 GELLER, S. E. et al. Morbidity and mortality in pregnancy: laying the groundwork for safe motherhood. **Womens Health Issues**, v. 16, n. 4, p. 176-88, Jul-Aug 2006. ISSN 1049-3867 (Print)1049-3867. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.whi.2006.06.003>>.
- 97 DANIEL, I. et al. Magnitude of maternal morbidity during labor and delivery: United States, 1993-1997. **Am J Public Health**, v. 93, n. 4, p. 631-4, Apr 2003. ISSN 0090-0036 (Print)0090-0036. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.
- 98 ZAFAR, S. et al. Non-Life Threatening Maternal Morbidity: Cross Sectional Surveys from Malawi and Pakistan. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138026, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138026>>.
- 99 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World report on disability 2011**. Geneva: World Health Organization, 2011. xxiii, 325 p. ISBN 9788564047020 (Portuguese). Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9788564047020_por.pdf>.
- 100 USTÜN, T. B. et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. **Bull World Health Organ**, v. 88, n. 11, p. 815-23, Nov 2010. ISSN 1564-0604. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21076562>>.
- 101 SILVEIRA, C. et al. [Cross-cultural adaptation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) into Portuguese]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 59, n. 3, p. 234-40, 2013

May-Jun 2013. ISSN 1806-9282. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684209>>.

- 102 SILVEIRA, C.; PARPINELLI, M. A.; CECATTI, J. G. A cohort study of functioning and disability among women after severe maternal morbidity. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 134, n. 1, p. 87-92, Jul 2016. ISSN 1879-3479. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27105968>>.
- 103 SILVEIRA, C.; CECATTI, J. G. Validation of the 36-item version of the WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0) for assessing women's disability and functioning associated with maternal morbidity. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 39, n. 2, p. 44-52, Feb 2017. ISSN 0100-7203. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1598599>>.
- 104 LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, p. b2700, Jul 2009. ISSN 1756-1833. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622552>>.
- 105 VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **PLoS Med**, v. 4, n. 10, p. e296, Oct 2007. ISSN 1549-1676. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941714>>.
- 106 CECATTI, J. G. et al. Brazilian network for the surveillance of maternal potentially life threatening morbidity and maternal near-miss and a multidimensional evaluation of their long term consequences. In: (Ed.). **Reprod Health**, v.6, 2009. p.15. ISBN 1742-4755 (Electronic).
- 107 GAGNIER, J. J. et al. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. **Glob Adv Health Med**, v. 2, n. 5, p. 38-43, Sep 2013. ISSN 2164-957X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416692>>.
- 108 CLUVER, C. et al. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD009273, 01 2017. ISSN 1469-493X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28106904>>.
- 109 VAN DER TUUK, K. et al. Prediction of cesarean section risk in women with gestational hypertension or mild preeclampsia at term. **Eur J Obstet**

Gynecol Reprod Biol, v. 191, p. 23-7, Aug 2015. ISSN 1872-7654.
Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070123>>.

- 110 MORISAKI, N. et al. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. **BJOG**, v. 121 Suppl 1, p. 101-9, Mar 2014. ISSN 1471-0528. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641540>>.
- 111 KAZE, F. F. et al. Post-partum trend in blood pressure levels, renal function and proteinuria in women with severe preeclampsia and eclampsia in Sub-Saharan Africa: a 6-months cohort study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 14, p. 134, 2014. ISSN 1471-2393. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24712704>>.
- 112 UNVERDI, S. et al. Postpartum persistent proteinuria after preeclampsia: a single-center experience. **Wien Klin Wochenschr**, v. 125, n. 3-4, p. 91-5, Feb 2013. ISSN 1613-7671. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334478>>.
- 113 BERKS, D. et al. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 114, n. 6, p. 1307-14, Dec 2009. ISSN 1873-233X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935034>>.
- 114 WALLACE, M. et al. Is There an Association of Physical Activity with Brain Volume, Behavior, and Day-to-day Functioning? A Cross Sectional Design in Prodromal and Early Huntington Disease. **PLoS Curr**, v. 8, Mar 2016. ISSN 2157-3999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818843>>.
- 115 ROCHA, V. et al. People with dementia in long-term care facilities: an exploratory study of their activities and participation. **Disabil Rehabil**, v. 35, n. 18, p. 1501-8, Aug 2013. ISSN 1464-5165. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23311674>>.
- 116 SCHWELLER, M. et al. The impact of simulated medical consultations on the empathy levels of students at one medical school. **Acad Med**, v. 89, n. 4, p. 632-7, Apr 2014. ISSN 1938-808X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556779>>.

- 117 LARSON, E. B.; YAO, X. Clinical empathy as emotional labor in the patient-physician relationship. **JAMA**, v. 293, n. 9, p. 1100-6, Mar 2005. ISSN 1538-3598. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741532>>.
- 118 HOJAT, M. et al. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. **Acad Med**, v. 86, n. 3, p. 359-64, Mar 2011. ISSN 1938-808X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248604>>.
- 119 DAHL, A. et al. Assessing physician-parent communication during emergency medical procedures in children: an observational study in a low-literacy Latino patient population. **Pediatr Emerg Care**, v. 31, n. 5, p. 339-42, May 2015. ISSN 1535-1815. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875993>>.
- 120 GORDON, S. et al. Improving communication and coordination of complex perinatal patients. **MCN Am J Matern Child Nurs**, v. 40, n. 3, p. 167-73, 2015 May-Jun 2015. ISSN 1539-0683. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919209>>.
- 121 RAUCHFUSS, M.; MAIER, B. Biopsychosocial predictors of preterm delivery. **J Perinat Med**, v. 39, n. 5, p. 515-21, Sep 2011. ISSN 1619-3997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867452>>.
- 122 AKEJU, D. O. et al. Community perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in Ogun State, Nigeria: a qualitative study. **Reprod Health**, v. 13 Suppl 1, p. 57, Jun 2016. ISSN 1742-4755. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27357695>>.
- 123 BOENE, H. et al. Community perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in southern Mozambique. **Reprod Health**, v. 13 Suppl 1, p. 33, Jun 2016. ISSN 1742-4755. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27357840>>.
- 124 KHOWAJA, A. R. et al. Community's perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in Sindh Pakistan: a qualitative study. **Reprod Health**, v. 13 Suppl 1, p. 36, Jun 2016. ISSN 1742-4755. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27357953>>.

8. ANEXOS

8.1 – Anexo 1: Escala de Avaliação de Incapacidades da Organização Mundial da Saúde – WHODAS 2.0



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36
Interview

Este questionário contém a versão de 36 itens do WHODAS 2.0 aplicado por entrevista.

Instruções para os entrevistadores estão escritas em negrito e itálico – não leia em voz alta.

O texto a ser lido em voz alta para o entrevistado está escrito em azul

Leia este texto em voz alta

Seção 1- Folha de Rosto

<i>Complete os itens F1-F5 antes de iniciar cada entrevista</i>				
F1	Identidade do entrevistado - número			
F2	Identidade do entrevistador. - número			
F3	Momentos da avaliação (1,2,etc.)			
F4	Data da entrevista	dia	mês	ano
F5	Condição em que vive no momento da entrevista (faça um círculo em apenas uma)	Independente na comunidade		1
		Vive com assistência		2
		Hospitalizado		3

**Seção 2- Informações Gerais e Demográficas**

Esta entrevista foi desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde para melhor compreender as dificuldades que as pessoas podem ter em decorrência de seu estado de saúde. As informações que você fornecer nesta entrevista são confidenciais e serão utilizadas exclusivamente para pesquisa. A entrevista terá a duração de 15 a 20 minutos.

Para entrevistados da população em geral (não a população clínica) diga:

Mesmo que você seja saudável e não tenha deficiências/dificuldades, é necessário que eu faça todas as perguntas do questionário.

Eu vou começar com algumas perguntas gerais.

A1	Anote o sexo da pessoa conforme observado	Feminino	1
		Masculino	2
A2	Qual sua idade?	_____anos	
A3	Quantos anos no total você passou estudando em escola, faculdade ou universidade?	_____anos	
A4	Qual é o seu estado civil atual? (Escolha a melhor opção)	Nunca se casou	1
		Atualmente casado	2
		Separado (a)	3
		Divorciado (a)	4
		Viúvo (a)	5
		Mora junto	6
A5	Qual opção descreve melhor sua principal atividade de trabalho? (Escolha a melhor opção)	Trabalho remunerado	1
		Autônomo (a), por exemplo, é dono do próprio negócio ou trabalha na própria terra	2
		Trabalho não remunerado como trabalho voluntário ou caridade	3
		Estudante	4
		Dona de casa	5
		Aposentado (a)	6
		Desempregado (por problemas de saúde)	7
		Desempregado (por outros motivos)	8
		Outros(especifique) _____	9

**Seção 3 - Introdução**

Diga ao entrevistado (a):

A entrevista é sobre as dificuldades que as pessoas têm por causa de problemas de saúde.

Dê o cartão respostas n° 1 para o entrevistado (a) e diga:

Por problemas de saúde quero dizer doenças ou enfermidades, outros problemas de saúde que podem ser de curta ou longa duração, lesões, problemas mentais ou emocionais e problemas com álcool e/ou drogas.

Lembre-se de todos os seus problemas de saúde, à medida que responder as perguntas. Quando eu perguntar sobre a dificuldade em fazer uma atividade pense em

Aponte para o cartão respostas n° 1 e explique que a “dificuldade em fazer uma atividade” significa:

Esforço aumentado
Desconforto ou dor
Lentidão
Alterações no modo de você fazer a atividade

Diga ao entrevistado:

Quando responder, gostaria que você pensasse nos últimos 30 dias. Eu gostaria ainda que você respondesse essas perguntas pensando quanta dificuldade você teve em média nos últimos 30 dias enquanto fazia as suas atividades rotineiras.

Entregue o cartão resposta n° 2 ao entrevistado (a) e diga:

Use esta escala ao responder.

Leia a escala em voz alta:

Nenhuma, leve, moderada, grave, extrema ou não pode fazer.

Certifique-se que o entrevistado possa ver facilmente os cartões resposta 1 e 2 durante toda a entrevista

**Seção 4 - Revisão dos domínios****DOMÍNIO 1 – COGNIÇÃO**

Eu vou fazer algumas perguntas sobre compreensão e comunicação.

Mostre cartões resposta nº 1 e 2 ao entrevistado

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D.1.1	<u>Concentrar-se para fazer alguma coisa durante dez minutos?</u>	1	2	3	4	5
D.1.2	<u>Lembrar-se de fazer coisas importantes?</u>	1	2	3	4	5
D.1.3	<u>Analisar e encontrar soluções para problemas do dia-a-dia?</u>	1	2	3	4	5
D.1.4	<u>Aprender uma nova tarefa, por exemplo, aprender como chegar em algum lugar novo?</u>	1	2	3	4	5
D.1.5	<u>Entender o que as pessoas falam?</u>	1	2	3	4	5
D.1.6	<u>Começar e manter uma conversa?</u>	1	2	3	4	5

**DOMÍNIO 2 – LOCOMOÇÃO**

Agora vou perguntar sobre as dificuldades que você tem em se locomover.

Mostre cartões resposta nº 1 e 2

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve ao:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D.2.1	<u>Ficar em pé por longos períodos, como 30 minutos?</u>	1	2	3	4	5
D.2.2	<u>Levantar-se quando estava sentado (a)?</u>	1	2	3	4	5
D.2.3	<u>Locomover-se dentro da sua casa?</u>	1	2	3	4	5
D.2.4	<u>Sair da sua casa?</u>	1	2	3	4	5
D.2.5	<u>Andar por longas distâncias uma longa distância, como por 1 quilometro [ou equivalente]?</u>	1	2	3	4	5



DOMÍNIO 3 – AUTO-CUIDADO

Agora eu vou perguntar sobre as dificuldades no auto-cuidado (em cuidar de você mesmo (a)).

Mostre cartões resposta nº 1 e 2

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você sentiu ao:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D.3.1	<u>Lavar seu corpo inteiro?</u>	1	2	3	4	5
D.3.2	<u>Vestir-se?</u>	1	2	3	4	5
D.3.3	<u>Comer?</u>	1	2	3	4	5
D.3.4	<u>Ficar sozinho(a) por alguns dias?</u>	1	2	3	4	5

DOMÍNIO 4- RELACIONAMENTO COM AS PESSOAS

Agora eu vou lhe perguntar sobre dificuldades em relacionar-se com as pessoas. Por favor, lembre-se que eu vou perguntar apenas sobre as dificuldades em relação a problemas de saúde. Sobre problemas de saúde quero dizer doenças, enfermidades, lesões, problemas mentais ou emocionais e problemas com álcool ou drogas.

Mostre cartões resposta nº 1 e 2

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D.4.1	<u>Lidar com pessoas que você não conhece?</u>	1	2	3	4	5
D.4.2	<u>Manter uma amizade?</u>	1	2	3	4	5
D.4.3	<u>Relacionar-se com pessoas que são próximas a você?</u>	1	2	3	4	5
D.4.4	<u>Fazer novas amizades?</u>	1	2	3	4	5
D.4.5	<u>Ter atividades sexuais?</u>	1	2	3	4	5

Por favor continue na próxima página...

**DOMÍNIO 5 - ATIVIDADES DA VIDA****5(1) Atividades Domésticas**

As próximas perguntas são sobre a manutenção do seu lar e sobre o cuidado das pessoas com as quais você vive ou que são próximas a você. Estas atividades incluem cozinhar, limpar, fazer compras, cuidar das pessoas e dos seus pertences pessoais.

Mostre cartões resposta nº 1 e 2

Por causa de seu estado de saúde, nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve ao:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D.5.1	Cuidar das <u>responsabilidades domésticas</u> ?	1	2	3	4	5
D.5.2	Fazer <u>bem</u> as tarefas domésticas mais importantes?	1	2	3	4	5
D.5.3	Fazer todas as tarefas domésticas que você <u>precisava</u> fazer?	1	2	3	4	5
D.5.4	Fazer as tarefas domésticas <u>rapidamente</u> , conforme a necessidade?	1	2	3	4	5

Se qualquer das respostas de D 5.2 a D 5.4 for maior que "nenhuma" (1), pergunte:

D5.01	Nos últimos 30 dias, quantos dias você <u>reduziu</u> ou <u>deixou de fazer</u> as <u>atividades domésticas</u> por causa de problemas de saúde?	ANOTE O NÚMERO DE DIAS
--------------	--	------------------------

Se o entrevistado (a) trabalha, (remunerado, não-remunerado, autônomo) ou vai a escola, complete as questões D5.5 –D5.10 na próxima página. Caso contrário pule para D6.1 na próxima página.

**5(2) ATIVIDADES DE TRABALHO OU ESCOLA**

Agora farei perguntas sobre o seu trabalho ou escola.

Mostre cartões resposta nº 1 e 2

Por causa de seu problema de saúde, nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você sentiu:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D.5.5	No seu <u>trabalho</u> do dia-a-dia?	1	2	3	4	5
D.5.6	Ao realizar <u>bem</u> as tarefas mais importantes?	1	2	3	4	5
D.5.7	Ao fazer todo trabalho que precisava fazer?	1	2	3	4	5
D.5.8	Em concluir o seu trabalho <u>tão rápido</u> quanto o necessário?	1	2	3	4	5
D.5.9	Você já teve que <u>reduzir a intensidade</u> de trabalho por causa de um problema de saúde?					Não 1
						Sim 2
D.5.10	Você ganhou <u>menos dinheiro</u> como resultado de um problema de saúde?					Não 1
						Sim 2

Se qualquer das respostas de D 5.5 a D 5.8 for maior que "nenhuma" (1), pergunte:

D5.02	Nos últimos 30 dias, quantos dias você teve que <u>faltar no trabalho (ou deixou de trabalhar)</u> por mais de meio dia em função de seu problema de saúde?	ANOTE O NÚMERO DE DIAS _____
-------	---	---------------------------------

Por favor continue na próxima página...

**DOMÍNIO 6 - PARTICIPAÇÃO**

Agora, eu vou perguntar sobre sua participação na sociedade e o impacto que os seus problemas de saúde têm sobre você e em sua família. Algumas destas perguntas podem envolver problemas que ultrapassam os últimos 30 dias. No entanto, por favor, fixe-se nos últimos 30 dias para responder. Novamente, quero lembrar-lhe de responder as perguntas, pensando nos problemas de saúde: físicos, mentais ou emocionais, relacionados ao álcool ou drogas.

Mostre cartões resposta nº 1 e 2

Nos últimos 30 dias:		Nenhum a	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D.6.1	Quanto problema você teve ao participar de <u>atividades comunitárias</u> (por exemplo, festividades, atividades religiosas ou outras) do mesmo modo que qualquer outra pessoa?	1	2	3	4	5
D.6.2	Quanto problema você teve por causa de <u>barreiras ou obstáculos</u> do mundo a sua volta?	1	2	3	4	5
D.6.3	Quanto problema você teve para <u>viver com dignidade</u> , por causa das atitudes e ações dos outros?	1	2	3	4	5
D.6.4	Quanto <u>tempo</u> você gastou com seu problema de saúde, ou suas consequências?	1	2	3	4	5
D.6.5	Quanto <u>you</u> foi afetado (a) <u>emocionalmente</u> pelo seu problema de saúde?	1	2	3	4	5
D.6.6	Quanto a sua saúde tem pesado no seu bolso ou nos <u>recursos financeiros</u> de sua família?	1	2	3	4	5
D.6.7	Quanto problema a sua <u>família</u> teve por causa de seu problema de saúde?	1	2	3	4	5

D.6.8	Quanto problema você teve ao fazer as coisas por <u>si mesmo</u> (a) para relaxar ou ter prazer?	1	2	3	4	5
-------	--	---	---	---	---	---

H1	Em geral, nos últimos 30 dias, quantos dias essas dificuldades estiveram presentes?	ANOTE O NÚMERO DE DIAS
H2	Nos últimos 30 dias, quantos dias você esteve totalmente incapaz de realizar as suas atividades habituais ou de trabalho devido aos seus problemas de saúde?	ANOTE O NÚMERO DE DIAS
H3	Nos últimos 30 dias, não contando os dias que você esteve totalmente incapaz, por quantos dias você interrompeu ou diminuiu as suas atividades habituais ou de trabalho devido aos seus problemas de saúde?	ANOTE O NÚMERO DE DIAS

Isto encerra nossa entrevista. Obrigado por sua participação.

8.2 – Anexo 2: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas da Unicamp número 34334914.4.0000.5404.

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Resultados Maternos e Perinatais de Mulheres Internadas por Pré-Eclâmpsia no Hospital José Aristodemo Pinotti - CAISM/UNICAMP

Pesquisador: Maria Laura Costa do Nascimento

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34334914.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 780.493

Data da Relatoria: 26/08/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um trabalho de conclusão de curso (TCC) que visa descrever os resultados maternos e perinatais das pacientes acompanhadas no CAISM/Unicamp entre 2012 e 2013, com foco nos casos de pré-eclâmpsia durante a gestação. Para tal, será revisado o prontuário de todos os casos registrados no CAISM no período mencionado. (Estima-se uma população de 250 casos.) O projeto terá financiamento próprio, e tem início previsto para setembro/2014.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever os resultados maternos e perinatais das pacientes acompanhadas no CAISM no período de 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2013, através da revisão de prontuários.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora descreve que não há riscos nem benefícios diretos aos voluntários da pesquisa, uma vez que trata-se de revisão de prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma pesquisa relativamente simples e válida, e que não fere a resolução CNS-MS 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: 1) projeto de pesquisa; 2) folha de rosto devidamente preenchida, datada e assinada pelo supervisor do serviço.

Continuação do Parecer: 780.493

A pesquisadora pede dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), justificando que se trata de uma avaliação de prontuários, e que o estudo não irá realizar qualquer intervenção que possa afetar adversamente o tratamento das mulheres. As informações de interesse serão obtidas retrospectivamente e sem identificação dos voluntários.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero a pesquisa adequada para realização, e de acordo com a Res. 466/12. Por fim, julgo o pedido de dispensa do TCLE como válido.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 780.493

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

CAMPINAS, 05 de Setembro de 2014

Assinado por:
Monica Jacques de Moraes
(Coordenador)

8.3 – Anexo 3: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas da Unicamp número 34401314.9.0000.5404.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Resultados Maternos e Perinatais de mulheres com pré-eclâmpsia e proteinúria maciça

Pesquisador: Maria Laura Costa do Nascimento

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 34401314.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 928.290

Data da Relatoria: 21/12/2014

Apresentação do Projeto:

A pré-eclâmpsia representa importante causa de óbito materno no Brasil. A elevação dos níveis pressóricos acima de 140x90mmHg associados a proteinúria determinam o diagnóstico. A proteinúria, consequente a conhecida lesão endotelial da pré-eclâmpsia, pode ser documentada tanto pela fita urinária como pela relação creatinina/proteína. No entanto, a proteinúria de 24 horas acima de 300mg/dia permanece como padrão-ouro. A pré-eclâmpsia está associada à elevada mortalidade perinatal, prematuridade e restrição de crescimento intra-uterino. Além disso, predispõe as gestantes à coagulopatia, disfunção hepática, acidente vascular cerebral, insuficiência renal aguda e edema agudo de pulmão. No entanto, a evolução clínica para tais complicações é de difícil previsão. Dessa maneira,

questiona-se o valor da proteinúria como fator de risco para o desfecho materno e fetal desfavorável em mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia. **OBJETIVO:** Avaliar os resultados maternos e perinatais em pacientes portadoras de pré-eclâmpsia com proteinúria maciça. **MÉTODOS** A amostra será obtida no CAISM/UNICAMP durante o período de estudo (janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013), constituída por pacientes que tenham ao longo

da internação ou seguimento pré-natal, o diagnóstico de pré-eclâmpsia (PE) com proteinúria maciça (>2g/24 horas), sendo estimada em cerca de 180 gestantes. Serão excluídas pacientes

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 028.206

com diagnóstico prévio de nefropatia ou aquelas em que o parto não foi realizado no CAISM. As variáveis de interesse serão coletadas tendo como base um formulário digitado em máscara própria no programa EpiInfo 7®. Após a digitação, será feita uma limpeza e checagem de consistência dos dados do banco de dados e após a adequação do banco serão realizadas análises univariadas e bivariadas para o cruzamento das variáveis de interesse utilizando-se o programa EpiInfo 7®. Caso sejam necessárias, análises multivariadas serão realizadas utilizando-se o programa SPSS® v8.0.

Critério de Inclusão:

Serão incluídas todas as pacientes com diagnóstico de PE com proteinúria acima de 2g/24 horas no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013. A PE será definida como pressão arterial maior ou igual a 140 mmHg/ 90mmHg em pacientes previamente normotensas, acompanhada por proteinúria (valores superiores a 300mg/24h ou 2+ em urinalise de pacientes comprovadamente sem infecção urinária) em gestantes com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas ou puérperas. Serão acrescentados os casos de PE superajuntada, que ocorre em mulheres com hipertensão arterial crônica (HAC). As mulheres com PE, que apresentarem proteinúria acima de 2g/24 horas serão selecionadas.

Critério de Exclusão:

Diagnóstico de nefropatia prévia, com proteinúria maciça antes das 20 semanas de gestação; Casos em que o parto não ocorreu no CAISM UNICAMP.

Variáveis: idade, história reprodutiva, IMC, Pré-Natal, Ganho de peso durante a gestação, Uso de carbonato de cálcio e AAS, Uso de anti-hipertensivo, Outras comorbidades maternas, Uso de medicações, Descolamento prematuro de placenta, Oligoâmnio, Restrição de crescimento intrauterino, Alteração no US Doppler, Lesão de sistema nervoso central, cardiovascular ou renal, Morbidade materna, Interações, Trabalho de parto e parto, Puerpério, Resultados neonatais e dados demográficos.

Para a coleta de dados será utilizada uma ficha específica para este estudo na qual as iniciais e registro hospitalar das mulheres será documentada (para garantir possibilidade de checar as informações faltantes, quando necessário), porém, após digitação dos dados estas informações serão recortadas da ficha e excluídas, mantendo-se a total confidencialidade dos dados, com armazenamento das fichas em local adequado, com acesso apenas aos pesquisadores envolvidos.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar os casos de pré-eclâmpsia com proteinúria maciça (>2g/24horas) acompanhadas no

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação de Parecer: 028.208

CAISM/UNICAMP nos últimos dez anos e os desfechos maternos e perinatais destes casos

Objetivo Secundário:

- Identificar os casos de pré-eclâmpsia com proteinúria matema (>2g/24horas) acompanhadas no CAISM/UNICAMP nos últimos dez anos e os desfechos maternos e perinatais destes casos
- Descrever as características sócio-demográficas das mulheres internadas por PE com proteinúria matema;
- Conhecer a frequência de complicações maternas, como desenvolvimento de iminência de eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, descolamento prematuro de placenta, insuficiência placentária, trabalho de parto prematuro, lesões no sistema nervoso central, cardiovascular e renal e óbito; nos casos de PE com proteinúria matema;
- Conhecer a frequência de complicações fetais e perinatais como: oligoamnio, restrição de crescimento intra uterino, alterações na vitalidade fetal diagnosticadas através do Ultrassom Doppler, baixo peso ao nascimento, prematuridade e suas sequelas, óbito fetal e neonatal;
- Descrever o manejo clínico destas mulheres, incluindo: uso de medicações anti-hipertensivas, uso de sulfato de magnésio para prevenção de convulsões, realização de exames laboratoriais e de imagem;
- Descrever a frequência de condições potencialmente ameaçadoras da vida, neonatal e óbito nestas mulheres;
- Descrever, para os casos com seguimento no serviço, o acompanhamento puerperal, e evolução dos níveis de proteinúria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos para os sujeitos de pesquisa, já que o estudo não irá realizar qualquer intervenção que possa afetar adversamente o tratamento das mulheres; as informações de interesse serão obtidas retrospectivamente, de prontuários e sem identificação da mulher.

Benefícios:

Não há benefícios diretos para os sujeitos de pesquisa, uma vez que trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo- no entanto, sem dúvida, os achados deste estudo terão grande importância para definir possíveis intervenções futuras no atendimento e seguimento pré-natal de gestantes hipertensas crônicas. Também trará informações relevantes quanto à prevalência de complicações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A amostra será obtida a partir do acesso ao Banco de Dados do Laboratório Bioquímica do CAISM, identificando-se as paciente que deram entrada com o exame intitulado proteinúria 24 horas

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1028.208

solicitado pelo setor da Obstetrícia.

Solicita dispensa de TCLE por ser estudo retrospectivo sem identificação dos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Reapresenta parecer de aprovação da Comissão de Pesquisa de CAISM, atualizada com o nome da pesquisadora principal, datada de dezembro 2014.

Critérios de Inclusão e Exclusão apresentados e descritos na apresentação do projeto.

Cronograma de 12 meses com início em agosto 2014.

Orçamento de R\$ 2.816,50 sem declaração de patrocinador.

Folha de rosto assinada pela pesquisadora.

Uma anuência de realização do trabalho assinada pelo chefe da divisão de obstetrícia.

Há aprovação da Comissão de Pesquisa do CAISM.

Para resolução das pendências apresenta novo parecer de aprovação da Comissão de Pesquisa do CAISM; carta resposta ao CEP e projetos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A seguir são comentadas as pendências observadas na relatoria anterior de 24 de novembro 2014.

1- A pesquisadora responsável em todos os documentos (página de rosto, plataforma Brasil, parecer Comissão de Pesquisa do CAISM e projeto) deve ser a aluna do TCC. COMENTÁRIOS: Em carta resposta pesquisadora refere que talvez a aluna não consiga finalizar o trabalho portanto transferiu todos os documentos para o seu nome como pesquisadora principal citando a aluna de TCC de residência como pesquisadora participante, logo este não é mais um trabalho de TCC e sim pesquisa clínica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

Considerações Finais e critério do CEP:

- O sujeito da pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer 928.298

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

CAMPINAS, 05 de Janeiro de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

8.4 – Anexo 4: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas número 447/2009.

	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
CEP, 26/05/09. (Grupo III)	
PARER CEP: Nº 447/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto) CAAE: 0357.1.146.000-09	
I - IDENTIFICAÇÃO:	
PROJETO: "REDE NACIONAL DE VIGILÂNCIA DE MORBIDADE MATERNA GRAVE: AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL DAS REPERCUSSÕES DA MORBIDADE MATERNA GRAVE A LONGO PRAZO". PESQUISADOR RESPONSÁVEL: José Guilherme Cecatti. INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP APRESENTAÇÃO AO CEP: 12/05/2009 APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/05/10 (O formulário encontra-se no site acima)	
II - OBJETIVOS	
Avaliar multidimensionalmente as repercussões puerperais da morbidade materna grave a longo prazo em comparação com mulheres com gestações sem morbidade.	
III - SUMÁRIO	
Estudo multicêntrico de coorte concorrente, controlado, em 27 unidades obstétricas de referência em diversas regiões geográficas do Brasil. O principal fator de exposição será a ocorrência de morbidade materna grave que será identificado a partir da implantação de um projeto de Rede Nacional de Vigilância da Morbidade Materna. Deverão ser investigadas 864 mulheres (432 em cada grupo) quanto à presença de depressão puerperal e piora na qualidade de vida aos três e seis meses e aos seis meses de puerpério deverão ser investigadas função sexual, transtorno de estresse pós-traumático, habilidades nas funções cotidianas e desenvolvimento pondero-estatural e neuro-psicomotor da criança nascida da gestação índice. Análise de dados: Serão calculados riscos relativos com os respectivos intervalos de confiança entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes estudadas. Outros testes para verificar associações poderão ser utilizados.	
IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES	
O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem elaborados. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é claro e adequado às recomendações. O orçamento é detalhado e prevê ressarcimento de custos com alimentação e transporte para as voluntárias. Considero o projeto adequado a esse tipo de estudo.	
Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13083-887 Campinas - SP	FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br
- 1 -	



V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de maio de 2009.


Profa. Dra. Carmem Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

8.5 – Anexo 5: Declaração de Consentimento para Publicação de Relato de Caso.

Declaração de Consentimento

Eu, CECÍLIA MACEDO ZANETTI,
portadora do Rg 44665567-3, concordo em participar do Relato de Caso "**Medical communication and patient's comprehension on preeclampsia: case report**".

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como a importância deste estudo, seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médicos) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Receberei uma via assinada e datada deste documento.

Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Campinas, 12 de julho de 2017

Cecilia Zanetti

Assinatura do Voluntário

Assinatura do Pesquisador