

# PRÉ-ECLÂMPسيا E O FUTURO CARDIOVASCULAR DA PACIENTE

## *PRE-ECLAMPSY AND THE PATIENT'S CARDIOVASCULAR FUTURE*

Georgia N. B. de A. Justino<sup>1</sup>; Marcus Jose do A. Vasconcelos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO., <sup>2</sup>Professor Titular em Medicina da UNIFESO

### Resumo

**Introdução:** a alta mortalidade relacionada com a pré-eclâmpsia pode ser somada com a letalidade relacionada com as doenças cardiovasculares após a terceira década da vida, quando avaliamos a sobrevivência de uma mulher. Assim como o diabetes gestacional é um marcador para o aparecimento do diabetes mellitus no futuro de uma mulher, acredita-se que a pré-eclâmpsia possa desempenhar o mesmo papel em relação às complicações cardiovasculares nas mulheres que a experimentaram em uma ou mais gestações. Esta afirmação, inicialmente observacional e empírica, hoje tem consistência após vários estudos desenvolvidos. **Objetivo:** fazer uma revisão bibliográfica para confirmar a hipótese proposta, lançando mão de estudos retrospectivos de qualidade científica. **Métodos:** revisão de literatura nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, usando descritores relacionados com pré-eclâmpsia e complicações cardiovasculares nas suas mais diversas formas clínicas nas mulheres. **Resultados:** Após revisão da literatura, observou-se que mais de 90% dos artigos concordava com a correlação, e deixaram claro que o número de gestações com a pré-eclâmpsia aumentava significativamente o risco das complicações cardiovasculares. Os artigos deixaram claro que as complicações não eram imediatas, mas, em média, 10 anos após o parto índice. **Conclusões:** a correlação, apesar de não estar ainda bem explicada, existe e impõe como conduta de saúde pública que as pacientes que cursaram com a pré-eclâmpsia devam ser acompanhadas rigorosamente durante o resto de suas vidas em seu aparelho cardiovascular.

**Descritores:** Pré-eclâmpsia; Doenças Cardiovasculares; Sistema Cardiovascular; Saúde Pública

### Abstract

**Background:** The high mortality inherent in preeclampsia can be added to cardiovascular disease-related lethality after the third decade of life when we assess a woman's survival. Just as gestational diabetes is a marker for the onset of diabetes mellitus in a woman's future, it is believed that preeclampsia may play the same role in relation to cardiovascular complications in women who have experienced it in one or more pregnancies. This statement, initially observational and empirical, today has consistency after several studies. **Objectives:** To make a literature review to confirm the proposed hypothesis, using retrospective studies of scientific quality. **Methods:** literature review in Portuguese, English, and Spanish, using descriptors related to preeclampsia and cardiovascular complications in their most diverse clinical forms in women. **Results:** After reviewing the literature, it was observed that more than 90% of the articles agreed with the correlation and made it clear that the number of pregnancies with preeclampsia significantly increased the risk of cardiovascular complications. The articles made it clear that complications were not immediate, but on average 10 years after the index delivery. **Conclusions:** The correlation, although not yet well explained, exists, and has imposed as a public health conduct that

patients who had preeclampsia should be followed closely during the rest of their lives in their cardiovascular system.

**Keywords:** Pre-eclampsia; Cardiovascular Diseases; Cardiovascular System; Public Health

## Introdução

Está bem estabelecido que mulheres com histórico de pré-eclâmpsia correm um risco aumentado de futuras morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. A pré-eclâmpsia é definida como hipertensão (140/90 mmHg) com proteinúria (> 0,3 g / 24 h) ocorrendo na segunda metade da gravidez. Apesar das abundantes evidências sobre o aumento dos riscos de doenças cardiovasculares nessas mulheres mais tarde na vida, os dados de acompanhamento ainda são relativamente escassos e ainda não está definido se são necessárias medidas preventivas<sup>1</sup>.

Nos Estados Unidos, a doença arterial coronariana (incluindo angina de peito ou infarto do miocárdio) afeta 6,1% de todas as mulheres acima de 20 anos e 20,8% de mulheres com mais de 75 anos de idade. De uma perspectiva mais ampla, doença cardiovascular (DCV), incluindo doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e outras manifestações é a principal causa de morte entre mulheres representando 51,7% de todas as mortes. Hipertensão (definida como uma pressão arterial sistólica > 140 mm Hg, pressão arterial diastólica > 90 mm Hg) afeta 32,7% das mulheres de todas as idades, com prevalência aumentando ao longo da vida, 6,8% entre as mulheres de 20 a 34 anos e até 78,5% de mulheres acima de 75 anos<sup>2</sup>.

Outra informação sobre estes dados vem de Herrera-Garcia & Contag<sup>3</sup>, que afirmam que a frequência de hipertensos aumenta com a idade, com prevalência de 10% entre 18 e 45 anos, 40% entre 45 e 65 anos e mais de 70% após os 65 anos. Aproximadamente 800.000 pessoas sofrem um derrame todos os anos nos Estados Unidos, sendo a principal causa de incapacidade a longo prazo. A doença arterial coronariana e o infarto do miocárdio são muito prevalentes e principal causa de morte para

mulheres, afetando mais de 700.000 pessoas a cada ano<sup>3</sup>.

As mulheres representaram mais da metade das mortes por doenças cardiovasculares. Nas últimas três décadas, tornou-se cada vez mais real que existem diferenças significativas de sexo, na fisiopatologia, apresentação clínica e resposta ao tratamento de doenças cardiovasculares. Essas diferenças obrigam uma necessidade de estudar fatores de risco cardiovasculares específicos para o sexo, tais como variações hormonais ao longo da vida útil e relações com distúrbios na gravidez<sup>4</sup>.

A hipertensão que ocorre durante a gravidez é um fator de risco importante para doença cardiovascular em mulheres, e afetam até 10% das gestações em todo o mundo. As formas de apresentação são classificados em quatro tipos: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia (PE) sobreposta e hipertensão gestacional<sup>4</sup>.

A associação entre PE e doenças cardiovasculares há muito tempo tem sido reconhecida através de observações empíricas. Em 1927, Corwin e Herrick relataram uma associação entre "toxemia hipertensiva da gravidez" e doença cardiovascular crônica em uma coorte de 165 mulheres<sup>5</sup>.

A pré-eclâmpsia é a forma multissistêmica que ocorre após 20 semanas de gestação, caracterizada por hipertensão, disfunção endotelial e danos a órgãos alvo. Pode incluir disfunção renal (por exemplo, proteinúria), disfunção hepática, manifestações hematológicas (por exemplo, trombocitopenia) e disfunção cerebral que pode levar a convulsões (eclâmpsia), entre outros. A incidência de PE nos países em desenvolvimento é de cerca de 3,4%, e em países desenvolvidos, 0,4 - 2,8%, sendo que as taxas nos Estados Unidos da América

umentam constantemente nas últimas três décadas. Foi proposto que esses distúrbios podem simplesmente representar um "teste de estresse", no qual as mulheres que desenvolvem PE são predispostas ao desenvolvimento de futuras doenças cardiovasculares. No entanto, estão surgindo evidências de que o estresse pode não explicar completamente essas associações<sup>6</sup>.

Scantlebury & Sharonne<sup>7</sup> propuseram uma série de possíveis caminhos entre PE e futuras doenças cardiovasculares, mas este tema será abordado no capítulo da discussão deste trabalho. A patogênese da pré-eclâmpsia é complexa e incompleta, mas no entanto, temas comuns no elenco de fatores de risco emergem de múltiplos estudos epidemiológicos. Em um estudo de Suécia, o odds ratio (OR) para PE em pacientes que tinham histórico de diabetes mellitus tipo 1 ou diabetes gestacional foram 5,2 e 3,1, respectivamente. Massa corporal pré-gravidez (IMC) está fortemente associado à pressão arterial em todos os trimestres, sendo um forte fator de risco para todos os tipos de distúrbios hipertensivos da gravidez.

O artigo de Scantlebury & Sharonne<sup>7</sup> é muito elucidativo para explicar os mecanismos envolvidos na correlação entre a PE e o futuro cardiovascular na mulher. Os autores relacionam as complicações cardiovasculares com: fatores de risco subjacentes à PE; disfunção endotelial persistente; estrutura e função miocárdica alterada; aumento do risco de síndrome metabólica; alterações renais.

Com a finalidade de justificar mais ainda a hipótese deste trabalho, existe o ensaio de Davis et al.<sup>5</sup>, intitulado Estudo de Coorte de Nascimento de Helsinque, que observou que as crianças nascidas após gestações pré-eclampticas tiveram quase o dobro do risco de derrame em seus 75 anos de idade (HR: 1,9; IC95%: 1,2 a 3,0; p = 0,01). Isto é a constatação de que adaptações metabólicas fetais podem se manifestar como DCV na vida adulta. Foi sugerido que a gravidez deve ser vista como uma falha no teste de estresse, e as mulheres que

desenvolvem PE têm uma síndrome metabólica mais tarde na vida.

## Objetivos

Confirmar a possível correlação entre a pré-eclâmpsia/eclâmpsia e um futuro cardiovascular ominoso para as mulheres que cursaram com aquela complicação obstétrica.

Propor, caso a correlação se confirme, um controle rigoroso cardiovascular para estas pacientes no decorrer de suas vidas.

## Métodos

A proposta deste trabalho utilizou como metodologia uma revisão da bibliografia sobre uma possível correlação entre pré-eclâmpsia e futuro cardiovascular. Os descritores utilizados foram pré-eclâmpsia, sistema cardiovascular, doença cardiovascular e saúde pública. Utilizou as principais fontes de pesquisa em medicina (PubMed, Bireme, Periódicos CAPES, Lilacs) nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, limitando a busca nos dez últimos de publicação.

## Resultados

Vários estudos demonstraram que pacientes com PE correm maior risco de desenvolver DCV mais tarde na vida. A coorte do estudo CHAMPS incluiu 1,03 milhão de mulheres, nenhuma com DCV antes da primeira gravidez. Observaram que os acometimentos das pacientes que foram internadas para revascularização da artéria coronária, cerebrovascular ou doença arterial periférica, pelo menos 90 dias após o parto, foram duas vezes mais comuns nas pacientes que tiveram PE do que nas que cursaram com gestação normal (risco relativo = 2,0)<sup>2</sup>.

Uma coorte em população taiwanesa apresentou um risco aumentado de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, choque cardíaco, disritmia maligna, acidente vascular cerebral ou qualquer outra condição necessitando de intervenção cardíaca percutânea, artéria coronária bypass,

desfibrilador cardíaco implantável ou trombólise) três anos após uma gravidez pré-eclâmpica (risco relativo = 12,6; 95% IC: 2,4 a 66,3)<sup>8</sup>.

Outro estudo demonstrou aumento das taxas de eventos cardiovasculares (internações por infarto agudo do miocárdio, AVC agudo ou revascularização da artéria coronária) entre mulheres com história de pré-eclâmpsia (risco relativo = 2,2; IC95%: 1,3 a 3,6), mas também um aumento de acidentes tromboembólicos nestas pacientes (risco relativo = 2,3; IC95%: 1,3 a 4,2). Este trabalho partiu de uma coorte de 7,8 anos de seguimento<sup>9</sup>.

Smith et al. acompanharam mais de 120 000 pacientes com PE a longo prazo com a finalidade de determinar o risco futuro de DCV e demonstrar aumento das taxas de hospitalização e morte por doença isquêmica do coração (DIC). Os resultados mostraram uma razão de risco de 2,24 (IC95%: 1,42 a 3,53) e infarto do miocárdio (razão de risco: 2,0; IC95%: 1,5 a 2,5) durante 15 a 19 anos de acompanhamento<sup>10</sup>.

Além disso, um estudo de coorte de base populacional na Noruega demonstrou que após a PE e parto prematuro, com seguimento de 25 anos, houve taxa de morte materna elevada devido a DCV, doença da circulação pulmonar ou doença que afete o coração (risco relativo = 8,12; IC95%: 4,31 a 15,33)<sup>11</sup>.

Um estudo californiano, com acompanhamento de 37 anos, demonstrou aumento da morte relacionada a DCV após pré-eclâmpsia (risco relativo = 2,14; IC95%: 1,29 a 3,57), com um aumento significativo adicional neste risco se PE ocorreu antes de 34 semanas gestação (risco relativo = 9,54; IC 95%: 4,5 a 20,26)<sup>12</sup>.

Nesta mesma linha de pesquisa tem o trabalho de Drost et al<sup>13</sup> que em coorte com mulheres com PE (PREVFEM), composta por 339 mulheres com histórico de PE precoce (antes de 32 semanas de gravidez), identificou a hipertensão como a doença cardiovascular mais importante em uma triagem 10 anos pós-parto<sup>13</sup>.

Recentemente, uma grande meta-análise de 43 estudos demonstrou que as mulheres com uma história de PE/E apresentaram um risco aumentado de DCV (risco relativo = 2,28; IC95%: 1,87 a 2,78), doença cerebrovascular (risco relativo = 1,76; IC 95%: 1,43 a 2,21) hipertensão arterial sistêmica (risco relativo = 3,13; IC95%: 2,51 a 3,89)<sup>2</sup>.

Em suas recomendações mais recentes, as diretrizes dos EUA e da Europa agora incluem declarações sobre avaliação de risco cardiovascular em mulheres com histórico de PE. A diretriz da American Heart Association (AHA) de 2011 sobre prevenção de DCV em mulheres, recomenda obter uma história obstétrica detalhada quando uma mulher se apresenta pela primeira vez e recomenda monitorar e controlar os fatores de risco de DCV nas mulheres após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia. Em continuidade, a diretriz da AHA de 2014 sobre acidente vascular cerebral, também aponta para o papel da PE como um identificador potencial de risco de acidente vascular cerebral. Mais recentemente, em uma orientação multidisciplinar da Holanda, sugere protocolos de avaliação de risco de DCV e medição da pressão arterial em intervalos regulares após o parto<sup>14</sup>.

Em uma recente metanálise de Hermes et al.<sup>15</sup>, vários fatores de risco tradicionais para DCV (glicose, insulina, triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL) níveis de colesterol e homocisteína) foram associados com PE prévia em comparação com mulheres da mesma idade com histórico de gravidez não complicada.

Além disso, descobriram que não é incomum encontrar a presença de uma combinação de múltiplos fatores de risco entre mulheres com histórico de PE de início precoce na primeira gestação, em 20% das mulheres com 3 ou mais fatores de risco principais. Como a pré-eclâmpsia e as DCV compartilham de vias fisiopatológicas comuns, os biomarcadores utilizados na previsão de PE podem ser útil na

previsão de DCV mais tarde na vida da mulher<sup>15</sup>.

As novidades com biomarcadores cardiovasculares incluem sua associação à disfunção endotelial e inflamação através da molécula de adesão (ICAM), da molécula de adesão celular (VCAM), da proteína C reativa (PCR), da interleucina-6 (IL-6), da interleucina-10 (IL-10), da homocisteína, do fator de von Willibrand, do fibrinogênio, da fibronectina, do dímero D, do inibidor-1 do ativador do plasminogênio, do plasminogênio do tecido ativador, da endotelina, do fator de crescimento endotelial vascular, da tirosina quinase-1 solúvel e do fator de necrose tumoral alfa. Vários destes marcadores demonstraram estar elevados até 20 anos após a gravidez e podem estar envolvidos na patogênese da PE e da aterosclerose, embora os dados sejam um tanto conflitantes e heterogêneos<sup>15</sup>.

Alguns ensaios foram mais específicos como o de White et al.<sup>16</sup> que agruparam mulheres sem eventos cardiovasculares prévios (40 com e 40 sem histórico de PE, pareadas por paridade e idade no momento do parto) foram recrutadas em coorte populacional de mulheres que tiveram parto entre 1976 e 1982. Uma tomografia computadorizada foi realizada para investigar a presença de calcificação da artéria coronária. Todos os históricos e covariáveis de gravidez foram confirmados pela revisão dos prontuários. As variáveis clínicas atuais foram avaliadas no momento da imagem.

Os resultados mostraram que a idade média (desvio padrão) na imagem foi de 59,5 ( $\pm$  4,6) anos. A pressão arterial sistólica e diastólica, hiperlipidemia e o status atual do diabetes não diferiram entre as mulheres com e sem histórico de PE<sup>16</sup>.

No entanto, as frequências de um diagnóstico clínico atual de hipertensão (60% vs. 20%,  $p < 0,001$ ) e maior índice de massa corporal em kg / m<sup>2</sup> [29,8 (25,9, 33,7) vs. 25,3 (23,1, 32,0)], foram maiores nas mulheres com histórico de PE em comparação com as que não tinham. Comparado às mulheres sem PE, a chance de ter mais calcificação da artéria

coronária foi 3,54 (1,39 - 9,02) vezes maior em mulheres com PE prévia sem ajuste e 2,61 (0,95 - 7,14) vezes após o ajuste para a hipertensão atual<sup>16</sup>.

A conclusão do ensaio foi que uma história de PE está associada a um risco aumentado de calcificação da artéria coronária mais de 30 anos após a gravidez afetada. Um histórico de pré-eclâmpsia deve ser considerado na avaliação de risco ao iniciar estratégias de prevenção primária para reduzir doenças cardiovasculares em mulheres. Entre as mulheres com histórico de PE, a presença de calcificações nas artérias coronárias pode ser capaz de identificar aquelas com risco cardiovascular particularmente alto e deve ser objeto de estudos futuros<sup>16</sup>.

No continente europeu também surgiram observações importantes como a de Alvarez-Alvarez et al.<sup>17</sup>, que reforçaram a certeza que a PE produz óbitos materno e fetal, mas que também é responsável pelo início de alterações vasculares e metabólicas futuras.

A observação relacionou um risco 2,3 vezes maior na hipertensão crônica futura, como também observou a probabilidade de diabetes tipo 2 se multiplicar por um fator de 1,8. As mulheres com história prévia de PE/E são duas vezes mais suscetíveis a ictus e maior frequência de arritmias, hospitalização por insuficiência cardíaca e um aumento de 10 vezes para insuficiência renal crônica. O período posterior ao parto é uma grande oportunidade para intervir sobre estilos de vida, saúde, fazer diagnóstico de hipertensão crônica e de diabetes clínica e facilitar tratamentos médicos para prevenção de complicações cardiovasculares<sup>17</sup>.

O trabalho de Leslie et al.<sup>18</sup> publicado em 2016, parece definitivo para reforçar a relação PE e futuro cardiovascular. Foi realizada uma pesquisa em banco de dados examinando os efeitos a longo prazo da PE.

Três revisões sistemáticas com meta-análise qualificada foram encontradas, representando 48 estudos em 20 países com inclusão de um total de 3.598.601 mulheres. A

PE foi associada a um risco três vezes maior de desenvolver hipertensão crônica. Comparado com mulheres normotensas, aquelas com pré-eclâmpsia experimentaram o dobro do risco de DCV ou mortalidade relacionada a DCV<sup>18</sup>.

A PE também foi associada a aproximadamente o dobro de risco de acidente vascular cerebral fatal ou não fatal. Não se deve esquecer que o inverso é verdadeiro: mulheres com fatores de risco cardíaco podem ter uma chance maior de desenvolver PE e são submetidas a métodos profiláticos como cálcio e aspirina em baixas doses<sup>18</sup>.

Interessante o artigo de Auger et al.<sup>19</sup> que serviu para reforçar mais ainda a relação direta entre PE e futuro cardiovascular ominoso. Os autores procuraram confirmar a associação entre PE recorrente e complicações cardiovasculares a longo prazo. O estudo identificou as doenças cardiovasculares até 25 anos após a gravidez para todas mulheres que deram à luz entre 1989 e 2013 em Quebec, Canadá.

As pacientes constituíram 3 grupos: mulheres sem PE, mulheres com uma PE e mulheres com mais de uma PE. Estes três grupos somaram mais de 1 100 000 pacientes registradas. Os resultados mostraram que mulheres com PE recorrente tiveram maior incidência de hospitalização cardiovascular (281,4 por 1000) do que as mulheres com uma gestação com PE (167,7 por 1000) ou nenhuma pré-eclâmpsia (72,6 por 1000). O tempo médio entre o parto e a hospitalização cardiovascular foi de 10,5 anos para grupo recorrente, 11,6 anos para não recorrente e 12,7 anos para sem pré-eclâmpsia, firmando uma diferença de 17,3% para recorrentes e 8,7% para não recorrente em relação à ausência de pré-eclâmpsia<sup>19</sup>.

Comparado-se o grupo sem PE, com o de PE recorrente apareceu um risco associado 2 vezes maior para doença cardíaca (IC95% 1,69 a 2,29) e 3 vezes o risco de doença cerebrovascular (IC95% 2,25 a 4,05). Os autores reforçam fortemente o rastreamento

cardiovascular mais precoce em mulheres com recorrência da PE<sup>19</sup>.

O artigo de Brouwers et al.<sup>20</sup> reforça as conclusões do artigo anterior. Estes autores partiram do princípio que em 15% das mulheres, a PE ocorre novamente na gravidez seguinte, e avaliaram todas as evidências sobre o risco futuro de desenvolver hipertensão e DCV após várias gestações complicadas pela pré-eclâmpsia em comparação com a pré-eclâmpsia em uma única gravidez seguida pela gravidez subsequente normal.

Artigos foram retirados dos sistemas de pesquisa Embase e Medline até junho de 2017, com os seguintes critérios de seleção: todos os estudos relevantes sobre o risco de desenvolver hipertensão, aterosclerose, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, tromboembolismo, insuficiência cardíaca ou hospitalização geral e mortalidade por DCV. Mulheres com histórico de PE durante a gravidez, apresentam um risco duas a cinco vezes maior de doenças cardiovasculares. Vinte e dois estudos foram incluídos na revisão<sup>20</sup>.

Os principais resultados foram que a PE recorrente foi consistentemente associada a um aumento da taxa de risco de hipertensão no decorrer da vida da mulher (RR 2,3; IC 95%, 1,9-2,9), doença cardíaca isquêmica (RR 2,4; IC 95%, 2,2-2,7), insuficiência cardíaca (RR 2,9; IC 95%, 2,3-3,7), acidente vascular cerebral (RR 1,7; IC 95%, 1,2-2,6) e hospitalização por DCV (RR 1,6; IC 95%, 1,3-1,9), quando comparada com mulheres com gestações subsequentes sem complicações<sup>20</sup>. Portanto este ensaio está de acordo com o anterior.

A meta-análise mais recente é a de Wu et al.<sup>21</sup> que estudou o risco futuro de insuficiência cardíaca, doença coronariana, morte por causa de coronariopatia ou doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e morte por acidente vascular cerebral após uma gestação com PE.

Vinte e dois estudos foram identificados com mais de 6,4 milhões de mulheres, incluindo mais de 258 000 mulheres com PE. A análise demonstrou que a PE era independentemente associada a um risco aumentado de

insuficiência cardíaca futura (razão de risco [RR], 4,19; intervalo de confiança de 95%, doença cardíaca coronária (RR, 2,50; IC95%, 1,43-4,37), morte por doença cardiovascular (RR, 2,21; 95% IC, 1,83-2,66) e acidente vascular cerebral (RR, 1,81; IC 95%, 1,29-2,55)<sup>21</sup>.

As análises de sensibilidade mostraram que a PE continuou a estar associado a um risco aumentado de doença cardíaca coronária futura, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral após o ajuste para a idade (RR, 3,89; IC95%, 1,83-8,26), índice de massa corporal (RR, 3,16; IC95%, 1,41-7,07) e diabetes mellitus (RR, 4,19; IC95%, 2,09-8,38)<sup>21</sup>.

A pré-eclâmpsia está associada a um aumento de 4 vezes na futura insuficiência cardíaca incidente e a um risco 2 vezes maior em doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e morte por causa coronária ou doença cardiovascular. A conclusão destaca importância do monitoramento, ao longo da vida, dos fatores de risco cardiovasculares em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia<sup>21</sup>.

## Discussão

Quando se discute as causalidades para uma relação entre PE e futuro cardiovascular patológico, alguns estudos sugerem que a aterosclerose aguda e as alterações das células endoteliais na PE induzem alterações vasculares permanentes que aumentam o risco de DCV mais tarde na vida. Em outros trabalhos, aparece uma deficiência de magnésio (Mg) como principal ligação entre o presente e o futuro da mulher. A homeostase do magnésio é determinada pela ingestão através de comida e água e pela excreção urinária. Uma dieta pobre em vegetais e frutas pode levar a uma deficiência do íon. Uma dieta rica em proteínas aumentará a excreção de ácidos na urina e diminui a reabsorção normal de magnésio nos rins<sup>22</sup>.

Um relatório dos EUA revisou seis estudos em que a ingestão de Mg foi medida em gestantes. A ingestão média de Mg nesses

estudos variou de 158 a 258 mg / dia, abaixo do recomendado para ingestão diária de 450 mg / dia nos EUA. Magnésio e sua homeostase adequada são de grande importância durante a gravidez<sup>23</sup>.

Um grande número de estudos demonstra que o risco de morte cardiovascular e acidente vascular cerebral estão relacionados a uma baixa ingestão de magnésio. Em uma revisão de 16 estudos, compreendendo 313.041 indivíduos, os níveis séricos de Mg estavam relacionados a uma diminuição risco de doença cardíaca isquêmica fatal. Os autores sugerem que, do ponto de vista preventivo, o aconselhamento dietético para o magnésio deve ser recomendado para pacientes que passaram pela experiência da PE<sup>22</sup>.

A modernidade trouxe o determinismo genético como tentativa de explicar qualquer correlação entre as patologias estudadas neste trabalho. A grande maioria dos genes e polimorfismos testados estão diretamente relacionados às alterações observadas na patologia cardiovascular e na PE. Uma nova meta-análise bioinformática que investiga a expressão gênica perfis de amostras de sangue de pacientes cardiovasculares e amostras de tecido placentário de mulheres que tiveram PE descobriram que 22 genes eram comuns para ambos os distúrbios. Estes genes estavam os envolvidos no oxidativo, como as citocinas e quimiocinas mediadas pela inflamação, na sinalização de interleucina ou ativação de células B, todas elas encontradas para participar da patogênese complexa de ambas doenças<sup>24</sup>.

Dado o risco elevado de DCV após a pré-eclâmpsia, o importante são as intervenções para reduzir os riscos. Com o aumento da prevalência de PE observou-se que a síndrome apresenta risco elevado nas pontuações no sistema de risco de Framingham, na avaliação sistemática de risco coronariano (SCORE) e no Escore de risco de Reynolds<sup>25, 26</sup>. O cálculo de 10 anos de risco de DCV durante o acompanhamento pós-parto pode fornecer uma oportunidade valiosa para identificar as mulheres com risco de DCV futura e para quem

é provável que a intervenção seja mais benéfica. Em suas diretrizes de 2011 para a prevenção de DCV em mulheres, a American Heart Association considerou que história prévia de pré-eclâmpsia ou diabetes gestacional são fatores importantes como parte de seu sistema de risco, juntamente com hipertensão e hipercolesterolemia, tabagismo, inatividade física, obesidade ou histórico familiar. Presença de um ou mais destes fatores cumpre os critérios de diretrizes para estar "em risco" de DCV, com um risco anual de 5,5% de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou morte devido a causas cardiovasculares<sup>25</sup>.

As diretrizes do Instituto Nacional de Excelência Clínica no Reino Unido recomendam que uma revisão pós-natal seja realizada de 6 a 8 semanas após uma gravidez pré-eclamptica. Isso fornece uma excelente oportunidade para avaliação de risco cardiovascular entre as pacientes, e uma chance de considerar a implementação antecipada de medidas intervencionistas. Neste momento, as mulheres devem ser conscientizadas das implicações que a pré-eclâmpsia tem para uma futura gestação, e também é apropriado educá-las em relação ao risco aumentado de DCV que eles enfrentam<sup>27</sup>.

As pontuações de risco devem ser calculadas para contabilizar o risco, e neste momento, mulheres com um risco anual estimado acima de 5% (em linha com o Grupo "em risco" da Heart Association) devem ser acompanhadas 6 - 12 meses após o parto, para reavaliar o risco. Enquanto isso, medidas de modificação do estilo de vida podem ser implementadas para melhorar a saúde cardiovascular, e durante acompanhamento outras opções de tratamento podem ser consideradas<sup>28</sup>.

Sob o ponto de vista de propostas de terapêutica e/ou mudanças no estilo de vida para as pacientes que desenvolveram PE em gestação(ões) durante sua vida fértil, existem algumas interessantes. A aspirina ( 81 mg uma vez ao dia ou 100 mg a cada 2 dias ) entre mulheres mesmo normotensas com mais de 65

anos de idade é uma delas. Se tiverem menos de 65 anos, também é indicada para as que apresentarem risco adicional significativo de AVC. Programas mais amplos de modificação do estilo de vida, combinando modificação da dieta com aumento dos níveis de exercício, também podem ser benéficos na redução da prevalência de DCV entre mulheres previamente com pré-eclâmpsia. Durante a gravidez, muitas mulheres param de fumar mas no entanto, existe uma alta taxa de recorrência no período pós-parto. Um apoio mais intenso pode, portanto, ser justificado para facilitar a continuidade desta atitude<sup>28</sup>.

Um enfoque, que apesar de não ser o principal ponto deste trabalho, merece ser abordado, é a associação entre PE e aumento do risco de vida por doença cardiovascular em crianças nascidas de mulheres que desenvolvem PE durante a gravidez. Com base nas evidências que sustentam a hipótese de Barker<sup>3</sup>, que afirma que é provável que a restrição de crescimento intra-uterino desempenhe um papel importante no resultado do risco cardiovascular, particularmente o da doença do miocárdio.

No entanto, outros fatores podem influenciar o desenvolvimento de hipertensão, doença miocárdica e síndrome metabólica, incluindo contribuição genética dos pais, modificações epigenéticas, exposições intra-uterinas concomitantes e o estilo de vida de o indivíduo afetado. Existe um conjunto substancial de evidências que apoiam uso de pré-eclâmpsia para estratificar o risco de subsequentes doenças cardiovasculares entre as mulheres. O que não é tão evidente é a extensão do seu impacto no desenvolvimento de doenças cardiovasculares na prole. Se pré-eclâmpsia deve ser usado como marcador de risco para intervenção, exigirá o ajuste de fatores de confusão como história de pré-eclâmpsia de início precoce, crescimento intra-uterino restrito, hipertensão, hipertrigliceridemia e resistência à insulina<sup>3</sup>.

Para um clínico iniciar a saúde preventiva e estabelecer estratégias em mulheres com PE prévia, ele precisa conhecer o histórico pré-



eclâmptico da paciente, e os diagnósticos são geralmente obtidos pela obtenção de história clínica verbal dela. O valor preditivo positivo de recordação materna variará consideravelmente em função da prevalência de pré-eclâmpsia nessa população, e também como as informações são transmitidas pelas mulheres com PE<sup>29</sup>.

Uma discussão que cabe ser feita neste momento é porque existe uma relação direta entre a PE e o futuro cardiovascular de uma mulher. ZHOU et al<sup>30</sup> apresentaram uma proposta interessante. A PE apresenta uma diminuída capacidade excretora materna, na qual o acúmulo excessivo de aminas vasoativas, especialmente a noradrenalina, pode desempenhar um papel central.

A gravidez é uma função fisiológica fundamental das mulheres, mas os níveis aumentados de aminas vasoativas e outros produtos químicos na circulação materna e fetal podem ser atribuídos à redução da excreção materna. Isso é fortemente apoiado pela descoberta de que a doação de rim aumenta o risco de pré-eclâmpsia<sup>30</sup>.

Portanto, pode-se concluir que os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia, incluindo acúmulo de amina vasoativa, hipertensão, proteinúria, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia, hiperlipidemia, inflamação, insuficiência placentária e liberação excessiva de fatores derivados da placenta, pode ser secundário à diminuição da excreção materna de produtos químicos, incluindo aminas. O que os autores mostraram é que este fenômeno persiste após o parto, interferindo diretamente na saúde cardiovascular da mulher que cursou com PE na sua gestação. Deste ponto de vista, a prevenção deve se concentrar na redução das fontes de aminas vasoativas e outros produtos químicos, e assim evitando complicações nas quarta e quinta décadas de vida<sup>30</sup>.

Vários estudos qualitativos demonstraram que poucas mulheres com pré-eclâmpsia anterior sabem dos indicadores associados a saúde futura. No Reino Unido, as

mulheres não tinham conhecimento da ligação entre PE anterior e futuro cardiovascular. A falta de cobertura médica do seguro é outra barreira nos cuidados de saúde preventivos em mulheres com PE. Nos Estados Unidos os cuidados de saúde oferecem cobertura continuada após a gravidez, planos privados de seguro oferecidos para cobrir uma grande variedade de serviços preventivos, incluindo cardiovasculares. Também é fornecida uma visita anual de bem-estar<sup>31</sup>.

O moderno enfoque que atribui à custo-efetividade um papel preponderante na escolha de condutas e protocolos de acompanhamento em Medicina, é reforçado pelo artigo de Drost et al.<sup>32</sup> que abordou mulheres com histórico de PE, e valorizou as medidas preventivas necessárias nos anos seguintes ao parto. Foi construído um modelo de Markov analítico-decisório para avaliar os custos com saúde e os efeitos da triagem e tratamento para hipertensão pós-pré-eclâmpsia com base na literatura disponível. Os resultados foram medidos em custos absolutos, anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).

Em um horizonte de 20 anos, os eventos ocorreram em 7,2% da população após a triagem e em 8,5% da população sem triagem. Com ajuste QALYs aumentou de 16,37 (sem estratégia de triagem) a 16,40 (com estratégia de triagem), um incremento de 0,03 (IC95% 0,01; 0,05)<sup>32</sup>.

O esperado em custos foi de 8016 euros na estratégia de triagem e 9087 euros na estratégia de nenhuma triagem (economia esperada de 1071 euros por pessoa). Os autores concluíram que triagem e tratamento anual da hipertensão em mulheres com histórico de PE pode economizar custos, apesar de proporcionar uma qualidade de vida e sobrevivência semelhante devido à prevenção acrescida do tratamento padrão<sup>32</sup>.

Os resultados publicados nos últimos dez anos, mostraram que a relação da PE com futuro cardiovascular com complicações é real e comprovada, proporcionando inclusive

programas nacionais de conduta em Obstetrícia, como na Suécia<sup>33</sup>.

O grupo responsável pelo projeto vinculou o Registro de Nascimento Médico Sueco aos dados do Programa de Intervenção Västerbotten (norte da Suécia). Usando regressão linear e logística, relacionaram fatores intervenientes da gravidez anterior com hipertensão aos 40 anos de idade em 15.896 mulheres livres de hipertensão pré-gestacional. Os modelos multivariáveis foram ajustados para todos os fatores da gravidez e estilo de vida além de fatores de confusão sociodemográficos. Aos 40 anos, 1.535 mulheres (9,6%) apresentavam hipertensão. Nos modelos multivariáveis, menor paridade, menor idade no primeiro nascimento, PE, pequenos para idade gestacional e descolamento de placenta foram independentemente associados a níveis mais altos de pressão arterial sistólica e / ou diastólica aos 40 anos. Os achados levantam a possibilidade de que o rastreamento precoce e mais frequente da pressão arterial possa ser desejável e benéfico em mulheres com tais características durante sua gravidez<sup>33</sup>.

Mesmo com estes fortes indícios da correlação entre PE e futuro ominoso cardiovascular na mulher, algumas armas diagnósticas não aceitaram esta dependência. Escouto et al.<sup>34</sup> analisando 447 mulheres em um tempo médio de 7,1 semanas depois do parto apresentaram seus resultados.

As participantes foram classificadas de acordo com a hipertensão prévia no diagnóstico de gravidez: 94 (20%) mulheres apresentavam hipertensão gestacional, 288 (60%) mulheres tinham pré eclâmpsia, 30 (6%) mulheres tinham hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta, 51 (11%) mulheres apresentavam hipertensão crônica sem pré-eclâmpsia sobreposta e 14 (3%) mulheres saudáveis utilizadas como controle. Dados demográficos, histórico médico e parâmetros clínicos na consulta pós-parto foram colhidos para cada grupo<sup>34</sup>.

Quarenta (14%) mulheres com pré-eclâmpsia, três (10%) mulheres com pré-

eclâmpsia sobreposta e quatro (8%) mulheres com hipertensão crônica apresentavam proteinúria persistente seis semanas após o parto, mas não houve diferenças significativas na proporção entre os grupos<sup>34</sup>.

Na análise final para todo o grupo: 1,5% (intervalos de confiança de 95% 0,9, 2,0) ou seja, 1,5% chance de desenvolver doença cardiovascular nos próximos 10 anos. Mulheres com hipertensão crônica sem pré-eclâmpsia superposta tiveram o maior escore médio de risco, 2,8% (2,0, 3,0) em comparação com mulheres com hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta (1,7% (1,0; 2,0) e mulheres com hipertensão gestacional (1,6% (1,0, 2,4)) (P <0,001), ou mulheres com pré-eclâmpsia (1,2% (1,0, 2,0)) ou controles (1,0% (1,0, 1,5))<sup>34</sup>.

A avaliação da associação entre biomarcadores e risco cardiovascular não mostrou diferenças significativas nas concentrações plasmáticas do fator de crescimento placentário (PIGF), do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e da lipocalina NGAL associada a neutrófilos plasmáticos de gelatinase entre os grupos. Nenhum dos biomarcadores, isolados ou combinados, contribuiu para o desempenho do modelo de prevenção de doenças cardiovasculares<sup>34</sup>.

## Conclusões

A presença de uma pré-eclâmpsia/eclâmpsia na gestação é fator de risco para que estas mulheres desenvolvam quadros patológicos no sistema cardiovascular, em idade mais avançada.

As complicações mais importantes são a hipertensão arterial, a doença coronariana, o acidente vascular cerebral hipertensivo.

Portanto, as pacientes com pré-eclâmpsia/eclâmpsia devem receber recomendações severas para que tenham um acompanhamento cardiovascular sério e frequente para o resto de suas vidas.

## Referências

1. Dassah ET, Kusi-Mensah E, Morhe ESK. Maternal and Perinatal Outcomes Among Women with Hypertensive Disorders in Pregnancy in Kumasi, Ghana. 2017. PLoS ONE. 2017; 14(10): e0223478.
2. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-Eclampsia and Future Cardiovascular Risk Among Women: A Review. *J Am College Cardiol.* 2014; 63(18): 1815-22.
3. Herrera-Garcia G, Contag S. Maternal Preeclampsia and Risk for Cardiovascular Disease in Offspring. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16: 475-9.
4. Scantlebury DC, Sharonne NH. How Does Preeclampsia Predispose to Future Cardiovascular Disease? *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16: 472-9.
5. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, et al. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123: 53-72.
6. Ananth CV, Lawrence CK. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: more questions than answers? *Br J Obstet Gynecol.* 2013; 120(8): 920-3.
7. Scantlebury DC, Sharonne NH. How Does Preeclampsia Predispose to Future Cardiovascular Disease? *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16: 472-6.
8. Lin YS, Tang CH, Yang CY, et al. Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 325-30.
9. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 982-9.
10. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001; 357: 2002-6.
11. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001; 323: 1213-7.
12. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010; 56: 166-71.
13. Drost JT, Arpaci G, Ottervanger JP, et al. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19: 1138-44.
14. Zoet GA, Koster MPH, Velthuis BK, et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. *Maturitas.* 2015 Oct; 82(2): 153-61.
15. Visser S, Hermes W, Ket JC, et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 4: 373.e1,373.e9.
16. White WM, Mielke MM, Araoz PA, et al. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification three decades later. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(4): 519.e1-519.e8.
17. Alvarez-Alvarez B, Martel-Claros N, Abad-Carel M, Garcia-Donaire JA. Trastornos hipertensivos en el embarazo: repercusión a largo plazo en la salud cardiovascular de la mujer. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2017; 34(2): 85-92.
18. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease. *J Midwifery Womens Health.* 2016; 61: 315-324.
19. Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, Leduc L, Healy-Profittós J, Paradis G. Recurrent preeclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart.* 2017; 103: 235-43.
20. Brouwers L, Meiden-van Roesti AJ, Savelkout C, A et al. Recurrence of preeclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018; 125(13): 1642-1654.
21. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Feb; 10(2): e003497.

22. Rylander R. Pre-eclampsia during pregnancy and cardiovascular disease later in life: the case for a risk group. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Sep; 292(3): 519-21.
23. Spatling L, Kunz PA, Huch R, Huch A. Magnesium and calcium excretion during pregnancy. *Mag Bull.* 1985; 3: 91-93.
24. Lisowskal M, Pietruchal T, Sakow A. Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Current Hypertension Reports.* 2018; 20: 71-6.
25. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation.* 2012; 125: 1367-80.
26. Hermes W, Tamsma JT, Grootendorst DC, et al. Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13: 126.
27. Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart.* 2011; 97: 1967-9.
28. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011; 123(11): 1243-1262.
29. Seely E, Tsigas E, Rich JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol.* 2015 Jun; 39(4): 276-83.
30. Zhou SS, Zhou YM, Chen DN. Preeclampsia and future cardiovascular risk: A point of view from the clearance of plasma vasoactive amines. *Hypertens Pregnancy.* 2016; 35(1): 1-14.
31. Brown MC, Bell R, Collins C, et al. Women's perception of future risk following pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2013; 32(1): 60-73.
32. Drost JT, Gruttes JPC, van der Wilt GJ, van der Schouw YT, Maas AHEM. Yearly hypertension screening in women with a history of pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. *Neth Heart J.* 2015; 23: 585-591.
33. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, Cnattingius H, Bonamy AE. Association of Pregnancy Complications and Characteristics with Future Risk of Elevated Blood Pressure: The Västerbotten Intervention Programme. *Hypertension.* 2017; 69(3): 475-483.
34. Escouto DC, Green A, Kuriak L, et al. Postpartum Evaluation of Cardiovascular Disease Risk for Women with Pregnancies Complicated by Hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul; 13: 218-224.