Marco Aurélio Knippel Galletta

**Investigação
dos fatores associados
à pré-eclâmpsia em
gestantes adolescentes**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo
para obtenção do título de
Doutor em Medicina

Área de Concentração:
Obstetrícia e Ginecologia

Orientador:
Prof. Dr. Soubhi Kahhale

ALEPH 3269/197

São Paulo
2002

T 509/2002

Carde
Spichy
Maria Aparecida de Castro Santos
Bibl. Superv. Técn. de Divulgação
Serviço de Div. - Fac. Medicina USP

W4-D138
SP. USP
FM-2
G159m

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Galletta, Marco Aurélio Knippel

**Investigação dos fatores associados à pré-eclâmpsia em gestantes
adolescentes** / Marco Aurélio Knippel Galletta. -- São Paulo, 2002.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Soubhi Kahhale.

Descritores: 1.PRÉ-ECLÂMPسيا/epidemiologia 2.PRÉ-ECLÂMPسيا/diagnóstico
3.PRÉ-ECLÂMPسيا/ultrasonografia 4.PRÉ-ECLÂMPسيا/prevenção & controle
5.GRAVIDEZ NA ADOLESCÊNCIA/estatística & dados numéricos 6.SERVIÇOS DE
SAÚDE A ADOLESCENTES 7.COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ/prevenção &
controle

USP/FM/SBD-308/02

*“Quando só se pode ser feliz correndo risco
ou não ser feliz,
o que a grande maioria de nós escolheria?”
Ayres et al, 1998*

DEDICATÓRIA

*Ao adolescente que existe em cada um de nós
Este nosso lado corajoso, impetuoso e ingênuo
Que ama e acredita sem limites*

*A este adolescente que existe dentro de mim,
Alimentado que é pelas minhas pacientes
No dia-a-dia do ambulatório*

*Pois sem esta emoção e esta coragem
Eu não teria acreditado
E nem teria começado
esta Tese que hoje termino*

*A elas e a “ele”,
Meu muito obrigado!*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Prof. Dr. Bussamara Neme

Por ter me contaminado com seu amor pela Obstetrícia, quando eu ainda me encontrava no 4º ano da faculdade, primeiro e inesquecível professor, grande responsável por eu ter seguido os caminhos da especialidade. Pelo exemplo que é não só para mim, como para todos os obstetras deste país.

Prof. Dr. Marcelo Zugaib

Por ter acreditado no potencial daquele residente que lhe perguntou um dia sobre as possibilidades que tinha em seguir a carreira universitária. Por ter confiado em mim e depositado em minhas costas a responsabilidade do Setor de Gravidez na Adolescência. Pela admiração que tenho por sua inteligência e espírito científico, que me estimulam a tentar sempre algo novo. Pela coragem de ter criado o Setor de Gravidez na Adolescência com a característica multiprofissional que tem hoje.

Prof. Dr. Soubhi Kahhale

Por acreditar em mim mais do que eu mesmo. Pela paciência paternal com que me orienta, não só na confecção de uma Tese, mas principalmente em como saber viver, ensinando-me a ter equilíbrio e sabedoria. Por nunca ter duvidado que eu poderia chegar onde cheguei e por ter insistido na possibilidades que eu tinha.

Dr. José Manoel Braga (*in memoriam*)

Por ter me estimulado a continuar na Clínica Obstétrica ao final da minha Residência, me propondo a Preceptoría, por acreditar que eu tinha o dom do ensino e me desafiando a segui-lo. Pelo exemplo que é de dedicação e companheirismo, mesmo após sua morte

Dra. Adriana Lippi Waissman

Por ter me apoiado incondicionalmente todos estes anos, com sua amizade e dedicação. Pela sua inestimável ajuda diária, complementando-me em minhas falhas no Setor de Gravidez na Adolescência e discutindo comigo todos os passos desta Tese.

Meus Pais, Domingos e Maria Leonor

Por serem na verdade os responsáveis por tudo de valor que tenho hoje.

AGRADECIMENTOS

Solange Machado – Pela figura especial que é em minha vida. Por ter suportado sem reclamar minha falta de tempo e carinho. Por ter me apoiado quando eu mais precisava, procurando entender com o coração aquilo que o raciocínio não conseguia explicar.

Edna Maria Peters Kahhale – Psicóloga docente da PUC-SP e fundadora do Programa Integrado de Assistência e Educação da Gestante Adolescente da Clínica Obstétrica (PIAEGA) do HC-FMUSP, em 1987. Por ter semeado a idéia do Programa e lançado as bases do grupo que hoje mantemos. Pelo seu carinho maternal e sua compreensão para com aquele médico que um dia apareceu no grupo e que gostava de atender as adolescentes, mas que nada sabia do aspecto emocional delas. Por ter me ensinado a olhar os fatos de outra forma.

Eliane Bio - Fisioterapeuta fundadora do Programa Integrado de Assistência e Educação da Gestante Adolescente da Clínica Obstétrica (PIAEGA) do HC-FMUSP, em 1987. Pela grande colaboração nos primeiros tempos do Programa. Por ter me ajudado a entender melhor o trabalho em grupo e o trabalho corporal com as adolescentes.

Isabel Cristina Odierna – Assistente Social do Programa Integrado de Assistência e Educação da Gestante Adolescente da Clínica Obstétrica (PIAEGA) do HC-FMUSP, à época em que comecei a participar do mesmo. Pela sua amizade, carinho e presença de espírito, sem abrir mão da profissionalismo e da eficiência.

Roseli Borghi – Nutricionista do Programa Integrado de Assistência e Educação da Gestante Adolescente da Clínica Obstétrica (PIAEGA) do HC-FMUSP, à época em que comecei a participar do mesmo. Pela atenção diligente que tinha com as adolescentes e por ter iniciado as pesquisas nutricionais no Setor.

Roberto Eduardo Bittar – Médico Assistente responsável pelo Programa Integrado de Assistência e Educação da Gestante Adolescente da Clínica Obstétrica (PIAEGA) do HC-FMUSP, à época em que comecei minhas atividades no Setor. Por ter confiado na minha capacidade e me indicado para sucedê-lo.

Maria Rita Lemos Bortolotto – Médica Assistente colaboradora do Programa Integrado de Assistência e Educação da Gestante Adolescente da Clínica Obstétrica (PIAEGA) do HC-FMUSP, à época em que comecei minhas atividades no Setor. Por ter me ensinado a atender as adolescentes com respeito, carinho e profissionalismo e, acima de tudo, pela grande médica e exemplo que é.

Maria Carolina Dias - Ex-nutricionista do Programa Integrado de Assistência e Educação da Gestante Adolescente da Clínica Obstétrica (PIAEGA) do HC-FMUSP e atual nutricionista chefe da Endocrinologia do HC-FMUSP. Pelo seu apoio à filosofia do grupo, sempre colaborando na continuidade do atendimento nutricional às adolescentes. Pela sua ajuda na discussão do aspecto nutricional da Tese.

Sylmara Berger Del Zotto – Médica colaboradora do Setor de Gravidez na Adolescência. Por estar sempre me estimulando com bom humor e amizade, tratando-me com o carinho de uma irmã. Por ter coberto minhas faltas no ambulatório apesar do período gestacional em que vive.

Gláucia Guerra Benute – Psicóloga do Setor de gravidez na Adolescência. Pelas suas discussões científicas comigo, pelo incentivo para que eu me aventurasse em discutir a questão psicossocial. Pelo atendimento tão correto e dedicado que realiza junto às pacientes adolescentes.

Hiromi Miura Tamaki - Enfermeira chefe do Ambulatório de Pré-Natal da Clínica Obstétrica e participante do Setor de Gravidez na Adolescência. Pela sua atenção e diligência na orientação prestada às adolescentes.

Maria Cristina Rossi – Assistente social do Ambulatório de Pré-Natal da Clínica Obstétrica e do participante do Setor de Gravidez na Adolescência. Pela sua dedicação e disponibilidade em resolver os problemas das adolescentes.

Albertina Duarte Takiuti – Coordenadora da Comissão Estadual da Saúde do Adolescente. Pela sua luta histórica a favor de uma visão diferente de Medicina em que o adolescente seria respeitado e apoiado em todos seus aspectos de vida. Pela sua amizade e carinho, mas principalmente por ter sido a primeira pessoa a me estimular no contato com a adolescente, percebendo que eu tinha aptidão para tanto.

Lúcia Cruz de Souza – Atendente de enfermagem do Ambulatório de Pré-Natal da Clínica Obstétrica. Pelo seu carinho e cuidado para com todos, principalmente com as adolescentes. Por ter, com sua amizade, me ajudado a entender qual seria meu papel como médico e minha missão como ser humano

Rossana Pulcinelli Francisco – Médica Assistente do Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica. Inicialmente pela realização dos exames de dopplervelocimetria das pacientes adolescentes. Mas também por ser grande amiga e confidente e por dividir comigo o sonho de uma Obstetrícia e de uma Ciência que respeitem o ser humano, apesar de tudo.

Nilton Hideto Takiuti – Médico do Setor de Hipertensão na Gravidez da Clínica Obstétrica. Pela amizade e ricas sugestões para a Tese. Por não ter reclamado a sobrecarga que enfrentou no ambulatório pela minha presença inconstante.

Rosa Maria de Souza Aveiro Rocco – Médica Assistente responsável pelo Ambulatório de Pré-Natal da Clínica Obstétrica. Por entender a importância e as dificuldades do trabalho multiprofissional realizado dentro do Setor e por sempre nos apoiar no que fosse possível.

Eduardo Emmanoel – Médico responsável pelo Setor de Informática da Clínica Obstétrica. Pela implantação do prontuário eletrônico e todo suporte técnico necessário.

Seizo Miyadahira, Venina Isabel Poço Viana Leme de Barros e Waldemir Washington Rezende – Médicos assistentes da Clínica Obstétrica, pelas observações e sugestões tão pertinentes, quando da qualificação.

Eliane Aparecida Alves – Médica assistente da Clínica Obstétrica, do Setor de Hipertensão na Gravidez e Chefe da Enfermaria. Por ter cuidado de muitas das pacientes com pré-eclâmpsia que estiveram internadas no Hospital das Clínicas.

Roseli Miekio Yamamoto – Médica assistente da Clínica Obstétrica. Pela realização dos exames de dopplervelocimetria nas pacientes adolescentes.

Koji Fushida – Médico Assistente da Clínica Obstétrica e companheiro de plantão das sexta-feiras. Por todo o apoio que me deu, agüentando a sobrecarga do plantão enquanto eu escrevia no computador. Pelo exemplo que tem sido de paciência, calma, tranquilidade e dedicação profissional.

Inês Muras Jazra – Secretária da Pós-Graduação do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP. Pela ajuda constante em todas as fases do Doutorado, desde as lembranças com os prazos, até as informações mais importantes sobre os caminhos mais fáceis.

Fernanda Deutsch e Cristina Anton – Alunas da Faculdade de Medicina da USP. Pelo auxílio prestado na revisão dos prontuários e dos exames laboratoriais das pacientes adolescentes.

Camila Sarteschi – Estatística do Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Hospital Dante Pazzanezzi de São Paulo. Pela ajuda inestimável com a análise estatística final dos dados.

Eliener, Leila, Ana Paula, Giana, Lidiane, Zulmira e todas as nutricionistas que conosco estiveram no Setor nestes anos todos.

Aos meus companheiros da CVX (Comunidades de Vida Cristã) por terem me dado o apoio de que eu precisava, ajudando-me a ver nos fatos da vida a realização da vontade de Deus.

A todos os médicos residentes que nos auxiliaram no atendimento das pacientes adolescentes. Seja no Pré-Natal, seja na atenção esmerada na sala de parto.

A todos os funcionários da Clínica Obstétrica e todos os profissionais do HCFMUSP que cuidaram de uma forma ou de outra das adolescentes Sem sua dedicação e trabalho, essa história não se transformaria numa Tese.

A todas as pacientes adolescentes que já passaram pelo PIAEGA do Setor de Gravidez na Adolescência da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Vocês são o sentido último de todo este trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	001
2. REVISÃO DA LITERATURA	012
2.1. Pré-eclâmpsia na adolescência ~	012
2.2. Pre-Natal Multiprofissional ~	056
2.3. Epidemiologia da DHEG	064
3. PROPOSIÇÃO	087
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	088
4.1. Casuística	088
4.2. Tipo de estudo	089
4.3. Descrição do tipo de acompanhamento multiprofissional	089
4.4. Descrição do tipo de atendimento médico ~	090
4.4.1. Diagnóstico de pré-eclâmpsia	091
4.4.2. Condutas	091
4.5. Exames subsidiários	093
4.6. Variáveis estudadas	094
4.6.1. Repercussões maternas ~	094
4.6.2. Repercussões neonatais	095
4.6.3. Aspectos socioculturais	095
4.6.4. Variáveis biológicas	096
4.6.5. Variáveis clínicas	096
4.6.6. Variáveis nutricionais	097
4.6.7. Variáveis laboratoriais	097
4.6.8. Variáveis dopplervelocimétricas	098
4.7. Análise dos dados	098
5. RESULTADOS	100
5.1. Incidência de pré-eclâmpsia	100
5.2. Repercussões maternas da pré-eclâmpsia	101
5.3. Repercussões perinatais da pré-eclâmpsia	106
5.4. Análise univariada de fatores predisponentes à DHEG	110
5.4.1. Variáveis socioculturais	110
5.4.2. Variáveis biológicas	114
5.4.3. Variáveis nutricionais	118
5.4.4. Variáveis laboratoriais	119
5.4.5. Variáveis dopplervelocimétricas	122
5.4.6. Variáveis clínicas	124
5.5. Análise multivariada dos fatores predisponentes à DHEG	129
5.5.1. Análise inicial: DHEG x todas as outras pacientes	129
5.5.2. Análise alternativa: DHEG pura x apenas normais	131
5.6. Análise do valor preditivo de fatores associados à DHEG	133
5.6.1. Ácido úrico com 32 semanas	134
5.6.2. Ácido úrico com 36 semanas	135
5.6.3. Cálcio urinário total com 32 semanas	135
5.6.4. Cálcio urinário total com 36 semanas	136

5.6.5. Concentração urinária de Cálcio com 32 semanas	136
5.6.6. Concentração urinária de Cálcio com 36 semanas	137
5.6.7. PA Sistólica entre 28 e 32 semanas	137
5.6.8. PA Diastólica entre 28 e 32 semanas	138
5.6.9. PA Média entre 28 e 32 semanas	138
5.6.10. Variação semanal do peso entre 28 e 32 semanas	139
6. DISCUSSÃO	141
6.1. Incidência de pré-eclâmpsia	141
6.2. Repercussões maternas	144
6.3. Repercussões perinatais	145
6.4. Fatores predisponentes: variáveis socioculturais	147
6.5. Fatores predisponentes: variáveis biológicas	153
6.6. Fatores predisponentes: variáveis nutricionais	164
6.7. Fatores predisponentes: variáveis laboratoriais	170
6.7.1. A calciúria	170
6.7.2. O ácido úrico	175
6.8. Fatores predisponentes: variáveis dopplervelocimétricas	181
6.9. Fatores predisponentes: variáveis clínicas	188
6.9.1. Ganho de peso semanal	188
6.9.2. Pressão arterial	192
6.10. Valor dos testes preditivos	197
6.11. Comentários Finais	198
7. CONCLUSÕES	202
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	205

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do HC
CID	Código internacional de doenças
CIUR	Crescimento intra-uterino retardado
CLAP	Centro latino-americano de perinatologia
DES	Dietilestrol
DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
EDRF	<i>Endothelium-derived relaxing factor</i>
Esp	Especificidade
GIG	Grande para a idade gestacional
HIG	Hipertensão induzida pela gravidez
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
IC95%	Intervalo de confiança a 95%
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corpórea
INSS	Instituto nacional de seguridade social
mmHg	milímetros de Mercúrio
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de probabilidades)
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PIAEGA	Programa integrado de assistência e educação à gestante adolescente
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PTH	Paratormônio
RDA	<i>Recommended dietary allowances</i>
RN	Recém-nascido
ROC	<i>Receiver operator characteristic curves</i>
RR	Risco relativo
SEADE	Sistema estadual de análise de dados e estatísticas
sem.	semanas
Sens	Sensibilidade
SGACO-HC	Setor de gravidez na adolescência da clínica obstétrica do hospital das clínicas da universidade de São Paulo
SUS	Sistema único de saúde

Resumo

RESUMO

GALLETTA, M.A.K. Investigação dos fatores associados à pré-eclâmpsia em gestantes adolescentes. São Paulo, 2002. 233 p. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Foram estudadas 456 gestantes adolescentes (< 18 anos) atendidas em pré-natal multiprofissional no Hospital das Clínicas da FMUSP entre agosto de 1997 e maio de 2002, sem patologias clínicas e com início do pré-natal antes da 28ª semana. Investigou-se retrospectivamente fatores que pudessem estar associados com o alto risco descrito de pré-eclâmpsia para esse grupo etário. A incidência de pré-eclâmpsia (PA $\geq 140 \times 90$ em duas ocasiões e proteinúria significativa) foi de 6,14%, embora em adicionais 13% tenha ocorrido hipertensão sem confirmação da doença em questão, perfazendo a taxa de 19,74% para a presença de qualquer tipo de hipertensão na gravidez. As pacientes com pré-eclâmpsia receberam dieta hipossódica em 59% das vezes e medicação hipotensora, em 43%, sendo a média de proteinúria de 1,27g em 24 h. Tais pacientes apresentaram mais parto cesárea, principalmente por desproporção céfalo-pélvica e distocia funcional, que estava associada com maior risco para indução do parto. O tempo de internação e de analgesia foi significativamente maior, assim como o uso de anestesia tipo bloqueio (raqui ou peridural). A gravidez resultou em mais recém nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), assim como mais recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, com os demais dados neonatais equivalentes com o resto das adolescentes. Na análise univariada, estiveram associadas com o diagnóstico de pré-eclâmpsia as seguintes variáveis: estado conjugal solteira ao final da gravidez, a raça negra, o antecedente familiar de pré-eclâmpsia, o peso materno ao início do pré-natal, o ácido úrico com 32 e 36 semanas, a hipocalciúria com 36 semanas e a placenta localizada lateralmente com 26 e 30 semanas, assim como o ganho de peso semanal a partir da 21ª semana e a pressão arterial sistólica e diastólica a partir da 25ª semana. Na análise multivariada, permaneceram independentes e significativos apenas as variáveis antecedente familiar (OR=3,85), estado civil solteira (OR=2,80) e o ácido úrico com 32 sem (OR=1,76). Assim, parece que o mecanismo fisiopatológico associado a pré-eclâmpsia comporta não somente dados biológicos e genéticos, como também questões psicossociais e nutricionais, que necessitam ser melhor estudadas.

Summary

SUMMARY

GALLETTA, M.A.K. Investigation of the factors associated to preeclampsia in adolescent pregnant women. Sao Paulo, 2002. 233 p. Thesis of Doctorate – College of Medicine, University of Sao Paulo.

They were studied 456 adolescent pregnant woman (<18 years) assisted in comprehensive prenatal care in the Hospital das Clinicas of the College of Medicine of the São Paulo University between August of 1997 and May of 2002, without clinical pathologies and with beginning of the prenatal before for 28th week. It was investigated in retrospective study factors that could be associated with the high described risk of preeclampsia for that age group. The preeclampsia ($\geq 140 \times 90$ in two occasions and significant proteinuria) incidence it was of 6,14%, although in additional 13% have happened hypertension without confirmation of the disease, with the global rate of 19,74% for the presence of any hypertension type in the pregnancy. The patients with preeclampsia received low sodium diet in 59% of the times and medication, in 43%, being the average of proteinuria of 1,27g in 24 h. These patients had more Cesarean section, mainly for cefalo-pelvic disproportion and functional distocia, that was associated with larger risk for induction of the labor. The time of internment and of analgesia it were larger, as well as the use of block anesthesia. The pregnancy resulted in more newborn big for the gestational age (GIG), as well as newborn small for the gestational age, with the other neonatal data equivalent with the general population of teenagers. In the univariate analysis, It was associated with the preeclampsia diagnosis the following variables: unmarried woman at the end of the pregnancy, the black race, the antecedent of preeclampsia in the relatives, the maternal weight at the beginning of the prenatal care, the uric acid with 32 and 36 weeks, the hipocalciuria with 36 weeks and the lateral placenta with 26 and 30 weeks, as well as the weekly gain of weight after the 21st week and the systolic and diastolic blood pressure after the 25th week. In the multivariate analysis, the following variables were independent and significant: family antecedent (OR=3,85), unmarried woman (OR=2,80) and the uric acid with 32 weeks (OR=1,76). Thus, it seems that the mechanism associated with preeclampsia behaves not only biological and genetic data, as well as subjects psychosocial and nutritional issues, that need to be studied better.

Marco Aurélio Knippel Galletta

**Investigação
dos fatores associados
à pré-eclâmpsia em
gestantes adolescentes**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo
para obtenção do título de
Doutor em Medicina

Área de Concentração:
Obstetrícia e Ginecologia

Orientador:
Prof. Dr. Soubhi Kahhale

São Paulo
2002

1. INTRODUÇÃO

O Brasil, país em desenvolvimento de dimensões continentais e de composição racial e cultural ricamente multifacetada, demonstra grandes sonhos de realização enquanto nação digna de figurar entre as grandes economias do globo, podendo fornecer contribuição única para a configuração de inter-relacionamentos socioculturais advinda do processo moderno de globalização. Todavia, apesar de inúmeras conquistas econômicas e sociais alcançadas nas últimas décadas, com melhoria de diversos indicadores nesta área, possivelmente associada ao fortalecimento das instituições democráticas, tais mudanças não se fizeram acompanhar pela devida contrapartida nos índices de saúde, principalmente naqueles referentes à saúde da mãe e do nascituro.

É bem verdade que a mortalidade infantil do país tem declinado, principalmente às custas da mortalidade pós-neonatal, com a diminuição das doenças infecto-contagiosas e da desnutrição. Entretanto, o componente de mortalidade neonatal permanece estável e cada vez mais relevante no cômputo geral da mortalidade no 1º ano de vida.

Mas se algo positivo podemos dizer acerca da Mortalidade Infantil, o mesmo não podemos fazer em relação à Mortalidade Materna. Desde os primeiros levantamentos de âmbito nacional, a partir da implantação do sistema de informação sobre mortalidade materna do Ministério da Saúde, em 1982, pouco se tem diminuído tais coeficientes em nosso meio. O sub-registro de mortes maternas é patente, sendo reconhecida até mesmo pelo próprio Ministério da Saúde que, em 1997, ao notificar a existência de 1.787 óbitos no país (Coeficiente de Mortalidade Materna – CMM= $51,60/100.000$ nascidos vivos - NV), aceitava existirem pelo menos 3.000 mortes, configurando assim uma sub-notificação oficialmente relatada de 41% (Ministério da Saúde, 1997) que, se acaso fosse real, redundaria em CMM de $86,55/100.000$ NV. Outros pesquisadores contestam até mesmo tais estimativas, que seriam para eles ainda maiores.

Por exemplo, técnicos da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), divisão da Organização Mundial de Saúde (OMS-WHO) estabeleciam para o Brasil no final da década de 80 a estimativa de mortalidade materna de 140/100.000 NV (OPAS, 1990), dados estes aceitos por diversos pesquisadores nacionais, uma vez que eram corroborados por alguns trabalhos brasileiros. Como exemplo, temos o trabalho realizado em São Paulo por Laurenti et al (1990), que estabeleciam um índice de correção de pelo menos 2,2 entre as cifras oficiais e as reais, cifras estas definidas através de investigação minuciosa de uma amostra dos atestados de óbitos, complementada em entrevista com médicos e familiares das pacientes falecidas.

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1996) confeccionou documento que voltava a comparar as diversas estimativas de morte materna ao redor do globo e, mesmo reconhecendo que a qualidade dos registros brasileiros era precária (categoria E), fixou nosso CMM em 220/100.000 NV, ainda mais elevado do que a estimativa anterior, que já era alta. Assim, apesar das estimativas oficiais, configura-se quadro de crescimento na mortalidade materna brasileira, tendência esta oposta ao da maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, que apresentam nítido e contínuo descenso dessas taxas há décadas.

Tal fato não poderia deixar de ser motivo de preocupação e consternação para o povo brasileiro, sendo sobejamente conhecida a relação inversa entre o grau de desenvolvimento econômico e social de um país ou região com os índices de mortalidade materna por ele apresentados. Infelizmente, numa época de franca globalização e internacionalização da economia, perdemos espaço e importância no cenário geopolítico mundial, por conta de tal coeficiente e do que ele representa. Realmente, ao compararmos os diversos países presentes na relação da OMS, podemos perceber que nos posicionamos certamente muito aquém de nossa real relevância no conjunto dos países em desenvolvimento.

Ao se confrontar com tal realidade, obrigatório se torna questionar as razões de tal situação. Sabemos, através da colaboração de diversos levantamentos realizados em nosso país (Theme-Filha et al, 1999; Lacerda et al, 1998; Arkader & Vasconcelos, 1997; Barros et al, 1990), que a primeira causa de óbito materno no Brasil é - e tem sido nas últimas décadas - a hipertensão na gravidez. Em que pese a baixa qualidade dos nossos dados e a pequena quantidade de estudos adequados em nosso meio, nota-se a proeminência deste fator de risco em praticamente todos os relatos desde a década de 50, mantendo-se assim até os dias atuais. Definitivamente, embora alguns levantamentos hospitalares indiquem situação algo distinta, todos os dados populacionais são unânimes em referir as diversas formas de hipertensão na gravidez como a principal causa de morte materna no Brasil (Braga et al, 1993; Tanaka et al, 1989; Madi, 1987).

Contudo, a simples presença de hipertensão na gravidez não nos é assim tão revelador. Devemos lembrar, ao examinar tais levantamentos, que a hipertensão não traz consigo apenas uma causa, principalmente em se tratando do período gestacional. Sabe-se que as assim chamadas síndromes hipertensivas na gravidez se apresentam sob duas formas principais, que seriam a hipertensão arterial crônica, presente já antes da gravidez, e a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), esta última presente somente na gestação e subdividida em duas modalidades distintas, mas evolutivamente relacionadas, a Pré-eclâmpsia e a Eclâmpsia (Kahhale e Zugaib, 1997).

Definida como a presença de hipertensão arterial, edema e/ou proteinúria em gestante anteriormente hígida, a Pré-eclâmpsia pode evoluir, quando não adequadamente diagnosticada e tratada, para forma mais grave e potencialmente fatal, a assim chamada Eclâmpsia, que seria a presença de convulsões ou coma em gestante com quadro clínico anteriormente descrito como sendo de Pré-eclâmpsia.

Só para termos uma idéia da magnitude desta patologia, dos 1.566 óbitos maternos relacionados por Haddad e Silva (2.000) entre 1991 e 1995 no Estado de São Paulo, 343 (21,9%) foram por complicações relacionadas à hipertensão arterial

(primeira causa de morte), 74,4% dos quais foram de Pré-eclâmpsia ou Eclâmpsia. Tal estudo vem a comprovar que, das duas formas principais de hipertensão na gravidez, a DHEG certamente ocupa lugar de destaque.

Isto se reveste de características especiais quando complementamos a discussão com o dado de que a Eclâmpsia e as formas graves de Pré-eclâmpsia são entendidas como potencialmente passíveis de prevenção e que, assim sendo, a morte por Eclâmpsia deveria ser considerada como morte evitável, como realmente o é pelos especialistas em mortalidade materna. Fica claro então que estamos falando de uma entidade que, além de onerar nossas taxas de mortalidade com nítida expressão numérica, o faz de forma sob muitos aspectos previsível e que, assim sendo, poderia ser prevenida com melhor assistência e postura médica diferenciada, mudando em muito o quadro da mortalidade obstétrica no Brasil, com grandes e nítidas repercussões sociais.

A pré-eclâmpsia tem intrigado os obstetras do mundo todo, não só pela relevante incidência de 5 a 20% (Cunningham et al, 1993), mas também pela sua inquietante fisiopatologia. Pois, apesar de ser doença descrita desde a antigüidade, antes mesmo da mensuração da pressão arterial (Chesley, 1984), a DHEG se reveste até os dias atuais de muitas indefinições e incertezas, sendo sua fisiopatologia ainda pouco estabelecida. Não obstante, é sabidamente restrita à gravidez e habitualmente associada à primiparidade, manifestando-se *a priori* na segunda metade do período gestacional.

Atualmente o mecanismo fisiopatológico mais aceito (Friedman et al, 1991; Zeeman & Dekker, 1992) inclui a teoria da isquemia útero-placentária relativa, onde uma deficiência de oxigenação do tecido trofoblástico no começo da gravidez geraria, talvez através de um inadequado metabolismo energético e da oxidação, substâncias lesivas ao endotélio que, em seu acometimento, primeiramente local e depois sistêmico, levaria ao desequilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, patrocinando vasoespasmo generalizado. Tal vasoespasmo, ponto capital da fisiopatologia da doença, elevaria a pressão arterial e desencadearia

adicionais alterações da coagulação e da permeabilidade capilar, alterações essas disseminadas por todo o organismo materno, com lesões em encéfalo, fígado, pulmões e rins, dentre outros territórios. (Kahhale e Zugaib, 1995a).

Também seria acometida, no bojo de tantas alterações sistêmicas, a placenta, e com ela a irrigação sangüínea do produto conceptual, podendo vir a se desenvolver não só o déficit nutricional como também a hipoxia fetais que, associados com a interrupção prematura da gravidez nas formas hipertensivas mais graves, como meio de tratamento materno, redundariam em importante comprometimento do prognóstico fetal, sendo uma das primeiras causas de prematuridade e morte perinatal não só na América Latina (Cabrera et al, 1996; Velasco e Barriga, 1984; Antique, 1986) como também em nosso meio (Cunha et al, 1981; Zugaib et al, 1986; Kahhale et al, 1991a; Taborda et al, 1991; Bedoni et al, 1993; Kahhale e Zugaib, 1995b).

Ao analisar-se a epidemiologia da Pré-eclâmpsia, notam-se alguns aspectos interessantes. Inicialmente, a DHEG possui incidência de padrão bimodal, com maior distribuição de casos nos extremos reprodutivos da vida da mulher, ou seja, abaixo dos 18 anos de idade e acima dos 35 anos (Chesley, 1984). Curiosamente, tais grupos de mulheres, talvez por suas características peculiares de saúde, mas também em decorrência da presença mais freqüente desta doença, apresentam proporcionalmente maior mortalidade materna, bem caracterizada por autores como Tanaka (1992) e Siqueira et al (1984).

Muito possivelmente, não se trata apenas de mera coincidência a superposição entre as duas curvas de freqüência. A principal causa de morte, seja entre as adolescentes seja entre as mulheres na 3^a e 4^a décadas de vida, continua sendo a hipertensão na gravidez. Embora outras causas não menos importantes interfiram na mortalidade materna das mulheres mais velhas, como a hemorragia e a hipertensão arterial crônica, sem dúvida o peso devido à DHEG seria indevidamente alto nestas mulheres.

Nota-se, assim, que o justo desejo de se vislumbrar uma menor mortalidade materna e perinatal no Brasil, com minimização de todas suas tristes conseqüências, há de passar obrigatoriamente pela diminuição nas taxas de Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia. Para tanto, haveria de ocorrer uma prevenção que seria tanto mais eficaz quanto mais entendidos fossem os fatores predisponentes associados à esta condição. Pois, embora a fisiopatologia ainda não seja completamente compreendida, observa-se a associação com alguns fatores predisponentes da doença que necessitariam ser melhores estudados (Zhang et al, 1997).

Por outro lado, embora se conheça de longa data (Lehmann, 1935 *apud* Chesley, 1984) a distribuição bimodal de freqüência da doença, ainda não se sabe ao certo o que levaria a este risco já suficientemente descrito. Provavelmente, tal risco não se deva somente ao fator idade, mas sim a outros elementos subjacentes que precisam ser melhor esclarecidos para abordarmos a paciente em questão. Interessantemente, a presença mais assídua ao controle pré-natal diminui a incidência de DHEG, embora ainda não sabemos exatamente de que forma isto ocorre. Considerando as várias vertentes fisiopatológicas atualmente reconhecidas e estudadas (López-Jaramillo et al, 2001), seriam diversas as possibilidades em que a intervenção no cuidado de saúde poderia ser benéfica: modificação nos hábitos dietéticos, controlando o ganho de peso e a qualidade dos alimentos; orientação de higiene, com diminuição na prevalência de infecções vulvo-vaginais; diagnóstico e tratamento precoces destas e de outras infecções, como as periodontais e as urinárias, sub-clínicas ou não; diminuição da ansiedade e do *stress* psicossocial, permitindo a expressão verbal da angústia vivida pela paciente, com auxílio na proposição de soluções para os problemas familiares, sociais e de trabalho; e até na suplementação vitamínica e de minerais; isto sem falar na prescrição de dieta hipossódica frente a suspeita diagnóstica de pré-eclâmpsia.

Ao levantar tais possibilidades, toca-se na questão principal: Por que este risco existe? Seria somente por causa da idade e da paridade da paciente? No caso da adolescente, seria por que ela geralmente retarda o início do pré-natal e possui menor número de consultas dos que as pacientes controle? Ou seria por que ela se alimenta

mal, ganha peso inadvertidamente, vive situação seguramente estressante, não se expõe suficientemente ao esperma e ainda pode apresentar infecções urinárias mais freqüentemente? Tudo isso é possível, e tais possibilidades estão presentes em diversos relatos da literatura, mas ainda não sabemos exatamente a resposta. Contudo, não podemos nos contentar com juízos parciais da fisiopatologia da doença, pois cada dia mais pacientes adolescentes e de idade avançada nos procuram desejosas do melhor acompanhamento pré-natal possível.

Com esses questionamentos, percebe-se claramente a existência de grandes lacunas no entendimento epidemiológico e fisiopatológico da doença, lacunas estas que merecem investigação cada vez mais ampla, com vistas a uma melhor abordagem médica do problema.

Entretanto, o aprofundamento da investigação destes possíveis fatores enfrenta alguns obstáculos. Certamente, tal estudo deveria se realizar em uma destas duas populações de risco, situadas nos extremos da vida reprodutiva da mulher. Todavia, o subgrupo das mulheres mais idosas enfrenta o problema metodológico da superposição de doenças, pois acima dos 30 ou 35 anos se encontra cada vez mais amiúde a hipertensão arterial sistêmica, a mais importante das doenças crônico-degenerativas em nosso meio, responsável por si só por grande repercussão clínica e perinatal, e muitas vezes confundida nesta faixa etária com a DHEG.

Se isto não bastasse, ainda há a questão da precisão diagnóstica, que seria fundamental para o adequado entendimento dos distúrbios hipertensivos. Como são várias as classes de hipertensão arterial na gravidez, com freqüente entrelaçamento de seus aspectos clínicos entre si, imperativo se torna a clara definição nosológica das mesmas. Entretanto, como podemos depreender da análise da literatura pertinente, os critérios diagnósticos de DHEG nem sempre são respeitados pelos pesquisadores, mesmo porque não há apenas uma opinião no conceito de tais moléstias, o que vem a causar grande confusão na comparação entre os vários dados disponíveis, prejudicando em muito o possível enfoque preventivo da pré-eclâmpsia.

Neste sentido, o subgrupo das gestantes adolescentes assume particular interesse. Tais mulheres geralmente são hígdas e praticamente não possuem fatores outros a confundirem o pesquisador. Raramente possuem hipertensão arterial fora do período gravídico. Adicionalmente, tais jovens são em sua grande maioria primigestas, com pouca ou nenhuma história obstétrica anterior adversa, história essa que certamente interferiria de forma decisiva e, pelo menos até agora, incompletamente compreendida no risco da presente gestação.

Claro se torna então que o grupo das gestantes adolescentes seria mais uniforme e com menos fatores de confusão para o adequado estudo epidemiológico da DHEG. Se uma adolescente desenvolve hipertensão durante a gravidez, muito provavelmente deva ser um caso de Pré-eclâmpsia. Isto se torna ainda mais eloqüente ao lembrarmos a contundente declaração de Leon Chesley, uma das maiores autoridades mundiais no assunto, solicitando cautela no diagnóstico apressado desta condição, pois a hipótese inicial de “pré-eclâmpsia freqüentemente não é pré-eclâmpsia” (Chesley, 1984).

Atuando desde 1995 como médico assistente da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP não só no Setor de Gravidez na Adolescência (SEGA-CO) como também no de Hipertensão na Gravidez, tivemos condições de atender neste período a mais de 1.000 adolescentes gestantes, com atenção médica diferenciada no tocante ao desenvolvimento da doença hipertensiva e de suas complicações. Atentos ao risco desta faixa etária e cientes da existência de condições clínicas sinalizadoras e exames subsidiários preditivos para o distúrbio em questão, pudemos anotar tais condições e solicitar tais exames, registrando tais dados em prontuário eletrônico disponível e empregado assistencialmente no Setor desde 1998. Além disso, contamos com uma equipe multiprofissional com experiência de mais de dez anos para o atendimento destas pacientes, podendo analisar de forma diligente e mais aprofundada os diversos aspectos da problemática psicológica, social, cultural e nutricional destas jovens.

Assim sendo, do feliz encontro de tais coincidências, podemos considerar como satisfatória a situação por nós vivida no Hospital das Clínicas, no sentido de

estruturar a investigação que hora discutimos. Possuímos recursos tanto materiais como de pessoal humano para o adequado estudo deste assunto, que se mostra extremamente pertinente ao momento pelo qual passamos, não só enquanto instituição nosocomial, mas também como realidade nacional.

Sabemos, por dados oficiais, que cerca de 700.000 partos ocorrem anualmente no Brasil entre jovens abaixo dos 20 anos, limite etário que a OMS se utiliza para definir a adolescência, correspondendo tal contingente numérico a cerca de um quarto dos partos registrados por ano, proporção esta que se mantém em São Paulo, assim como na maioria dos estados brasileiros. Enquanto todas as outras faixas etárias apresentam constante e nítida queda em suas taxas de natalidade, tal grupo de mulheres jovens é a única fatia populacional que mantém o mesmo ritmo de crescimento nas últimas duas décadas (SEADE, 1997). Mais impressionados ainda ficamos ao descobrirmos que paulatinamente a faixa etária mais precoce, dos 10 aos 14 anos, ocupa participação cada vez mais proeminente no cômputo geral dos partos paulistas e brasileiros, com repercussões ainda mais comprometedoras do ponto de vista social.

Notamos, portanto, que a gestação na adolescência aumenta em números e em importância, não só médica, como também social. Vale dizer que tramita atualmente na Câmara Municipal de São Paulo, em vias de ser aprovado, um Projeto de Lei que inclui no calendário oficial da Cidade a Semana de Prevenção e Orientação contra a Gravidez na Adolescência, a tomar lugar em toda segunda semana de novembro, tamanha é a preocupação vigente dos políticos e da sociedade organizada quanto às repercussões deste fenômeno reprodutivo, cada vez mais freqüente em nossos dias.

Indubitavelmente, sabemos ser a gravidez na adolescência, além de sério problema médico, questão social das mais inquietantes. Situação esta que nos impulsiona decididamente a aprofundar o estudo da hipertensão arterial na gestação precoce, sabendo que estaremos assim colaborando para maior compreensão e melhor cuidado tanto de uma condição como de outra. Pois, longe de ser apenas

restrito à discussão acadêmica, é tema que atinge e interessa toda sociedade brasileira.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. EVOLUÇÃO HISTÓRICA DO ESTUDO DA DHEG NA ADOLESCÊNCIA

2.1.1. OS TRABALHOS PIONEIROS (ANTES DE 1970)

A discussão sobre os riscos obstétricos associados à gravidez na adolescência não é nova e longe está de se findar em futuro próximo. No entanto, nos chama mais a atenção para o escopo desta monografia uma revisão crítica sobre a presença da pré-eclâmpsia ou de outros transtornos hipertensivos no transcorrer de uma gravidez em idade precoce.

Soa muito interessante que, em 1922, John W. Harris afirmasse, ao realizar possivelmente a primeira casuística investigativa em língua inglesa sobre os resultados da gravidez na adolescência, que “falando do ponto de vista puramente obstétrico, as idades compreendidas entre 12 e 16 anos aparentam ser a época ideal para a ocorrência do primeiro parto”. Provavelmente essa opinião era parcial ou totalmente compartilhada por grande contingente dos seus colegas obstetras de então, como por exemplo o respeitável Dr. Williams, empreendedor de um dos mais tradicionais livros-texto em Obstetrícia, livro este que estabelecia em sua edição de 1917 que “o processo de parturição nas jovens abaixo dos 16 anos não seria mais sério do que aquele das mulheres em idades mais maduras” (Williams, *apud* Harris, 1922). No entanto, tais afirmações se referiam mais ao processo de parturição e suas complicações, do que sobre a existência de distúrbios hipertensivos. Entretanto, tais distúrbios se fizeram presentes em 5,2% dos 500 partos realizados no *Johns Hopkins Hospital* e referidos por Harris na publicação citada. Descreve-se, outrossim, a surpreendente incidência de 3,2% para a eclâmpsia, dado este infelizmente nem sequer comentado pelo autor.

Podemos ter uma idéia do quanto esta taxa era elevada para os padrões da época ao nos confrontarmos com os dados de Hauch; Lehmann (1934, *apud* Seland, 1956), que encontraram eclâmpsia presente mais comumente nas gestantes < 20

anos, com a frequência de 0,46%, do que no grupo de gestantes entre 20 e 29 anos, com a cifra de 0,30%; curiosamente, mais nas cidades do que na zona rural.

Em 1940, Fairfiel; Edin, analisando os dados de parto de 74 jovens menores de 16 anos entre um universo de 133.361 mulheres atendidas em 23 maternidades inglesas (incidência de gravidez na adolescência de apenas 0,05%), notavam a presença da assim denominada “toxemia transitória” em 9 destas pacientes, perfazendo a cifra de 12,16% para o distúrbio hipertensivo em questão.

Em 1947, De Lee; Greenhill afirmavam, tomando por base dados não publicados de Fitzgerald e Grossbard, que a “toxemia gravídica” era a mais frequente e importante complicação da gravidez na adolescência, pois a eclâmpsia ocorreria 5 vezes mais comumente e a forma não convulsiva da doença pelo menos 2 vezes mais do que nas gestantes de outras idades.

Em 1950, Dodge; Brown estabeleciam maior incidência de “toxemia” nos extremos reprodutivos da vida, tanto nas mulheres < 15 anos (14%) de sua amostra, como também naquelas > 30 anos (18,5%), salientando o fato de que 3,3% das menores de 15 anos ainda desenvolveriam eclâmpsia.

Marchetti; Menaker (1950), realizam o mais importante levantamento sobre o assunto nestes primeiros ensaios. A partir dos dados de 634 gestantes < 16 anos em um universo de 10.669 partos realizados em hospital municipal de Washington – DC (incidência de 6,3% para a gravidez precoce), relatam taxas muito elevadas de “toxemia”: 42% nas gestantes com 13 anos e 16,1% naquelas com 16 anos, com média de 19,7% para todo o grupo de 125 adolescentes. Ao compararem tais dados com a incidência geral do hospital para o distúrbio em questão, que era de 7,54%, pode-se perceber um risco relativo 3 vezes maior para as adolescentes < 16 anos em relação às demais, com *Odds Ratio* (OR) = 3,01 (IC95%: 2,43-3,73). Por outro lado, o risco para eclâmpsia nessa amostra já não seria assim tão grande para tais jovens, pois da comparação entre as duas incidências, de 1,10% para as < 16 anos e de 0,61% para as demais, obter-se-ia OR de 1,83 (IC95%: 0,76-4,16), risco este não

significativo estatisticamente. Tais autores, no entanto, não acreditavam que esta e outras complicações estariam ligadas à idade, e sim ao baixo nível sócio-econômico e à falta de assistência pré-natal destas pacientes adolescentes.

Frente a tantos trabalhos na literatura, com populações tão diversas e incidências tão distintas para os distúrbios hipertensivos, torna-se muito difícil a comparação entre os vários relatos. Assim sendo, para facilitar o entendimento e a leitura, mesmo que os autores não o façam, calculamos a partir de seus dados, sempre que possível, a razão entre as probabilidades de ter ou não a doença em questão, sendo a paciente uma adolescente. Este seria o *Odds Ratio*, vocábulo que manteremos em inglês, por já estar consagrado no uso rotineiro em pesquisa e por ter tradução insatisfatória. Adicionalmente, transcreveremos o intervalo de confiança a 95% (IC95%) relativo ao *Odds Ratio*, calculado a partir do método de Mantel-Haenszel, com auxílio do programa EPI-INFO 6. Desta forma, poder-se-á concluir facilmente sobre a variação da amostra e a significância estatística que o resultado tem. Lembramos que quando o intervalo ultrapassa a unidade, o dado perde muito do seu significado, sendo a chance do acaso maior do que 5%.

Hacker et al (1952) analisando 9.941 partos realizados em hospital de Detroit, EUA, encontraram 4,8% de gestantes adolescentes < 16 anos, a maioria das quais negras e com baixa aderência ao pré-natal, com 80% delas freqüentando menos de 5 consultas e 49% sem consulta alguma. Nesta população, encontraram a incidência de 8,36% para a pré-eclâmpsia e de 0,20% para a eclâmpsia. Ao relatarem a incidência geral do hospital, que seria de 4,1% para a pré-eclâmpsia, notamos um risco para a doença de pelo menos 2 vezes, podendo ser calculado um OR de 2,14 com IC 95% entre 1,51 e 3,03, portanto significativo.

Sinclair (1952), revendo os prontuários de 700 adolescentes sul-africanas < 16 anos, descrevia a taxa de 13,4% de distúrbio hipertensivo, contra os 7,2 a 7,4% habituais do serviço, na Cidade do Cabo – África do Sul, notando ainda 2,7% de eclâmpsia. Observou, outrossim, pior prognóstico para as pacientes que não tinham

tido controle pré-natal, as quais apresentaram 23,8% de pré-eclâmpsia e 38,6% de eclâmpsia.

Morrison (1953) identificou 123 casos de moléstia hipertensiva em 577 gestantes menores de 15 anos, perfazendo a incidência de 21,3%, enquanto os 6 casos de eclâmpsia verificados resultavam numa taxa de 1,04%, índices esses cerca de duas vezes maiores aos habituais do serviço, em Baltimore, Estados Unidos. Da mesma forma como outros, acreditava que a falta de seguimento das orientações do pré-natal era o grande responsável pelas altas cifras da doença. Entretanto, devemos lembrar que sua população era composta de 98% de primigestas, com 95% de pacientes não brancas, que seriam negras em sua maioria.

Seland (1956), analisando os dados de partos ocorridos entre 1944 e 1953 em todas maternidades de Oslo, Noruega, selecionou 378 gestantes < 18 anos e as comparou a 847 gestantes controles de 23 anos. Encontrou a pré-eclâmpsia ($PA \geq 140 \times 90$ + proteinúria) em 39 das adolescentes (10,4%) e em 76 das adultas (8,9%). Quanto à eclâmpsia, foram 7 casos nas mais jovens (1,85%) e 4 nas mais maduras (0,47%). Desta forma, a taxa de DHEG ficou como sendo de 12,1% para as menores de 18 anos, e de 8,2% para as com 23 anos. A partir de tais dados, nota-se maior risco de DHEG para as adolescentes, com $OR=1,54$ (1,02-2,32), e risco ainda maior de eclâmpsia, com $OR=3,98$ (1,04-16,23).

Baird et al. (1958), por sua vez, estudando apenas mulheres primigestas e casadas da cidade industrial de Aberdeen, Escócia, encontrou incidência semelhante de pré-eclâmpsia grave nos diversos grupos etários estudados, sendo de 4,4% para as menores de 20 anos, sem definir no entanto os critérios de gravidade, nem tampouco a cifra devida aos casos mais leves.

Semmens e McGlamory (1960), apesar de estudarem um grupo seletivo, junto ao *US Naval Hospital*, de Charleston, SC, EUA, com 15% de negras, 99,6% de mulheres casadas e quase todas com nível social compatível com classe média, observam 2,6% de eclâmpsia entre as primigestas, valor este cerca de 15 vezes maior

do que aquele geralmente observado naquele hospital, risco proporcionalmente bem mais alto do que o experimentado para as que se mantiveram apenas com pré-eclâmpsia, que incidiu em apenas 2,97% das primigestas abaixo dos 18 anos.

Bochner (1962), analisou os dados de partos hospitalares de 272 gestantes < 17 anos, comparando tais resultados com os de 658 gestantes com idade entre 20 e 29 anos. A presença de mulheres brancas era minoritária em ambos os grupos (22% e 18%, respectivamente), havendo mais múltiparas no grupo não adolescente (50% x 10%). No tocante à “toxemia gravídica”, ela foi notada mais freqüentemente no grupo adolescente: 9,92% versus 4,10%, ocorrendo o contrário em relação a eclâmpsia: 0,35% versus 0,45%, diferença esta que apesar de favorável à adolescente não era significativa, possivelmente em decorrência do pequeno número de casos (1 adolescente e 3 adultas). Ao calcularmos os riscos inerentes, observamos um *Odds Ratio* de 2,58 (IC95%:1,43-2,58) para a toxemia e de 0,81 para a eclâmpsia.

Briggs et al (1962) descrevem as condições de parto de 201 gestantes menores de 16 anos e de outras 105 maiores de 21 anos, ambos os grupos só de primigestas, em sua maioria brancas e com pré-natal a princípio bem feito. Com tal pareamento, notam apenas 6 casos de “toxemia” em cada um dos grupos, existindo portanto um risco algo diminuído para as adolescentes, que se apresentavam com a incidência de 2,98% da doença contra os 5,71% das mais maduras, diferença esta não significativa e que forneceria o OR de 0,51 (IC95%: 0,14-1,83). Não foram observados casos de eclâmpsia nesta amostra. Adicionalmente, deve-se lembrar que era fornecido diurético a todas as pacientes que se apresentavam com edema. Talvez isso explique a baixa incidência da moléstia hipertensiva em quaisquer dos grupos, mesmo quando se descrevia moderado aumento de peso durante o pré-natal (> 20 pounds ou > 9.080g) em 53% das adolescentes e em 65% das demais.

Battaglia et al (1963) estudaram 636 gestantes < 15 anos comparando seus dados com todas as demais gestantes > 15 anos do *Johns Hopkins Hospital*, de Baltimore, EUA. Tais pacientes eram em sua maioria solteiras (85,5%) e não brancas (89%). Quanto a presença de qualquer forma de hipertensão na gravidez, constataram

a incidência de 27,8% em adolescentes e de 11,2% nas demais, com OR = 3,06 (IC95%: 2,34-3,99). Analisando especificamente a presença de DHEG (pré-eclâmpsia e eclâmpsia), encontram a taxa de 25,4% nas mais jovens e de 6,1% nas outras, com OR = 5,23 (IC95%:3,96-6,89).

Israel; Woutersz apresentam em 1963 dados de estudo colaborativo multicêntrico entre 10 hospitais americanos, onde 3.995 adolescentes < 20 anos são comparadas com 40.709 gestantes ≥ 20 anos, que serviram como controle. Esta amostra de adolescentes, onde a maioria era de primigestas (71%) e de negras (51%), teve 6% de “toxemia”, enquanto o grupo controle possuía a taxa de 2,6%, derivando-se um risco maior do que 2 vezes para as mais jovens, com OR = 2,40 (2,07-2,78).

Haskins (1963) comentando o trabalho acima, expõe os dados de seu serviço, na Universidade de Maryland, onde a incidência geral de toxemia era de 12,58%, enquanto as adolescentes possuíam a taxa de 17,25%, a forner um risco discreto, mas significativamente maior para as menores de 20 anos, com OR=1,45 (1,35-1,55).

Stearn (1963) reforça a idéia de risco das adolescentes para a doença hipertensiva e descreve 8 casos de hipertensão gestacional e 5 de pré-eclâmpsia (hipertensão + edema e/ou proteinúria) nas 30 gestantes analisadas abaixo dos 16 anos, todas solteiras e a maioria brancas e inglesas, com incidências de 26,6% e 16,6%, respectivamente, taxas estas consideradas como altas pelo autor.

Hassan; Falls realizam em 1964 ensaio tipo caso-controle a partir dos dados de 1.913 partos ocorridos em Chicago. O grupo de estudo é composto por 159 gestantes entre 12 e 15 anos, enquanto o grupo controle se faz com 78 gestantes de 22 anos de idade. Existiram 14 casos de doença hipertensiva entre as adolescentes (8,8%), incluindo 3 casos de eclâmpsia ou de pré-eclâmpsia grave, contra 5 casos de “toxemia” leve nas adultas (6,4%), cifras estas superiores àquelas habituais do serviço, que se posicionavam por volta dos 5%. Aparentemente, o risco aumentava quanto mais jovem fosse a paciente e também estaria relacionado com maior presença de negras e pior controle pré-natal. Pelos dados apresentados, teríamos OR

de 1,41 (IC95%: 0,45-4,68). Descreve-se por outro lado maior frequência de ganho de peso excessivo (> 35 pounds ou 15.890g) nas adolescentes (35%) do que nas adultas (22,6%), podendo estar relacionado com o crescimento das pacientes ou então com o desenvolvimento do estado hipertensivo.

Hulka; Schaaf (1964) apresentam outro estudo tipo caso-controle retrospectivo, com 139 adolescentes com idade ≤ 15 anos e 119 gestantes “adultas” de 19 a 21 anos, como controle. No grupo mais jovem, tem-se apenas primigestas, faltando esta informação no grupo controle, assim como outros detalhes como cor, estado civil e nível sócio-econômico. Verificou-se a presença de hipertensão (140x90 pelo menos uma vez) em 10% das gestantes mais novas estudadas, contra 16% das mais velhas, aparentando um risco diminuído para esse evento entre as adolescentes mais jovens, embora não fosse significativo [OR=0,64 (0,29-1,39)].

Utian (1967) ao comparar 100 primigestas ≤ 16 anos com outras 100 gestantes de 22 anos, ambas brancas e de descendência inglesa ou alemã, com boa cobertura pré-natal, atendidas em hospital sul-africano, notou maior frequência de hipertensão sem proteinúria nas adolescentes: 15% x 5%. Analisando especificamente a presença de pré-eclâmpsia ($PA \geq 140x90$ + proteinúria) encontrou 21% nas ≤ 16 anos e 12% nas demais, com OR=1,95 (IC95%: 0,85-4,53). Ao considerar conjuntamente todas as formas de hipertensão, as mais jovens apresentam incidência de 36%, contra 17% daquelas com 22 anos, com disposição ainda mais clara para o distúrbio hipertensivo, com OR=2,75 (IC95%:1,35-5,63). Entretanto, ressalta-se o fato de que apenas 32% do grupo de estudo era casada, enquanto 78% assim o eram no grupo controle.

Obeng (1969) comparou os dados de parto em maternidade inglesa de 91 adolescentes entre 13 e 16 anos e 1.568 primigestas com idade > 16 anos. Conceituou “toxemia pré-eclâmpsica” como sendo a presença no terceiro trimestre de pelo menos 2 dos seguintes elementos: $PA \geq 140x90$, edema ou proteinúria. Com tal definição, encontrou 8 adolescentes com o diagnóstico (8,8%), assim como 80 das gestantes mais maduras (5,1%), o que significa um OR de 1,79 (IC95%: 0,77-3,99).

Refere também maior frequência de ganho inadequado de peso ($> 1,5$ pounds ou 680g/sem) entre a 20^a e a 36^a semanas gestacionais nas gestantes adolescentes (8,8%) do que nas adultas (4,4%), fato possivelmente relacionado com a maior incidência de “toxemia” naquele grupo.

2.1.2. A LITERATURA INTERNACIONAL

Coates (1970) analisando comparativamente 137 primigestas com idade ≤ 14 anos e 2.968 primigestas > 14 anos, todas negras, solteiras e sem patologias prévias, oriundas do Brooklyn, Nova Iorque, encontrou risco duas vezes maior nas adolescentes, que tiveram “toxemia aguda” (pré-eclâmpsia leve e moderada + eclâmpsia) em 14,6% das ocasiões, e o grupo controle, 7,8%, fornecendo um OR igual a 2,00 (IC95%: 1,18-3,34).

Coetzee (1970) realizou na África do Sul estudo tipo caso-controle com 400 primigestas negras de diversas etnias, notando taxas de pré-eclâmpsia e eclâmpsia um pouco maiores nas tribos *Swazi* e *Ndebele* (33%) e menores na *Tswana* (9%), mas sem significância estatística. Analisando conjuntamente todas as etnias, agrupando os casos em adolescentes (≤ 16 anos) e adultas (21-22 anos), notou predomínio do diagnóstico de DHEG nas mais jovens, com 28,5% de incidência, contra 13,5% no controle, o que forneceria um risco significativo para as adolescentes, com OR=2,55 (IC95%: 1,49-4,39). Ao se deter exclusivamente sobre os casos de eclâmpsia, observa um risco ainda maior para as ≤ 16 anos, com cifra de 3,5% ao invés dos 0,5% das mais velhas, constatando OR=7,22 (IC95%: 0,80-157,5), sem no entanto ser significativo, possivelmente pelo baixo número de ocorrências.

Grant; Heald (1972) em bom artigo de revisão dizem acreditar em apenas 2 complicações da gravidez na adolescência, quais sejam, a prematuridade e a DHEG. Entretanto, reconhecem que outros fatores como raça e nível sócio-econômico devam também interferir nos resultados obstétricos.

Dickens et al. (1973) apresentam os resultados de 100 primigestas menores de 18 anos escolhidas ao acaso entre 730 pacientes adolescentes acompanhadas entre 1967 e 1970 no Hospital da Universidade da Pennsylvania, 50 delas atendidas por programa multiprofissional de assistência pré-natal específico para adolescentes e outras 50 seguidas pelo pré-natal tradicional do mesmo Hospital. A incidência de “toxemia” foi baixa, em apenas 5% da amostra, mas infelizmente sem descrever-se a devida comparação com o grupo submetido ao pré-natal tradicional.

Hay; Boyd (1973) fazem estudo caso-controle em 1.982 primigestas jamaicanas atendidas entre 1966 e 1969. Ao definirem pré-eclâmpsia como a presença em mais de uma vez de PA diastólica de 90 mmHg ou com aumento de 15 mmHg + edema ou qualquer proteinúria, notam 19 casos da doença no grupo de 226 primigestas ≤ 16 anos, assim como 172 casos nas 1.756 primigestas > 16 anos, com incidências de 8,4% e de 9,8%, respectivamente. Ao analisarem simplesmente a presença de hipertensão (PA $\geq 140 \times 90$) na gravidez, observam 39 casos (17,25%) no grupo de adolescentes e 269 (15,32%) no grupo de adultas, frequências estas sem diferença estatisticamente significativa, derivando OR para pré-eclâmpsia de 0,85 (0,50-1,42) e OR para qualquer hipertensão de 1,15 (0,78-1,69).

Dwyer (1974) descreve os resultados obstétricos de 231 adolescentes menores de 17 anos atendidas em Projeto, provavelmente com características multiprofissionais, financiado pelo governo americano para o cuidado materno-infantil de um grupo especial de pacientes nova-iorquinas, em sua maioria negras (71,9%), solteiras (82,7%), primigestas (89,6%) e com início tardio do pré-natal (71,4% no 2º e 3º trimestres), das quais apenas 4 (1,73%) vieram a desenvolver pré-eclâmpsia, sem nenhum caso de eclâmpsia. Embora o autor não descreva em detalhes como foi este projeto de assistência pré-natal, provavelmente deve ter sido multiprofissional, como a maioria dos projetos financiados o é. Entretanto, o pesquisador comenta que os resultados foram bons aparentemente porque as pacientes foram seguidas de perto e sugere que o risco destas pacientes desaparece quando são adequadamente seguidas, pois o risco encontrado em outros trabalhos não deve estar ligado a idade por si só.

Duenhoelter et al (1975) fizeram estudo caso-controle estudando dois grupos de primigestas de 471 pacientes cada, um dos quais com idade < 15 anos e outro com idade entre 19 e 25 anos, pareando, além da paridade, o estado econômico e a cor das pacientes. Quanto ao surgimento de pré-eclâmpsia, os autores relatam 161 casos (34,2%) entre as adolescentes e 119 casos (25,2%) entre as adultas, com OR = 1,54 (1,15-2,06). No tocante à eclâmpsia, foram 4 casos nas adolescentes e apenas 1 nas adultas, com OR = 4,03 (0,43-94,9). Desta forma, seriam 165 casos de DHEG no grupo de estudo e 120 no grupo controle, perfazendo um OR de 1,58 (1,18-2,11). No entanto, apesar do pareamento, notaram mais pacientes solteiras nas adolescentes, principalmente entre as negras. Comentam o fato do maior risco para DHEG nas gestantes adolescentes, sem no entanto encontrar explicação plausível para isso.

Efiong; Banjoko (1975) avaliaram 200 primigestas adolescentes nigerianas $\leq$ 16 anos, comparando-as a 100 primigestas de 22 anos, utilizadas como controle. Pré-eclâmpsia foi definida como qualquer aumento de 20 mmHg na PA média acompanhada de pelo menos traços na proteinúria. Foram 27 casos (13,5%) de pré-eclâmpsia nas adolescentes contra 3 casos (3%) no grupo controle; houve também 4 episódios de eclâmpsia, todos entre as adolescentes. Assim, caracterizaram-se 31 casos de DHEG (15,5%) nas gestantes mais jovens, enquanto as mais velhas apresentaram tal diagnóstico em 3% das vezes, o que remete a um OR de 5,93 (1,67-25), a demonstrar grande risco nas adolescentes para esse distúrbio. Adicionalmente, os autores analisam a interferência do pré-natal nos resultados e revelam maior número de casos graves nas gestantes adolescentes com pré-natal inadequado (< 5 consultas), muito embora isto não fosse verdade para a pré-eclâmpsia leve, que se apresentou surpreendentemente com maior frequência entre aquelas com mais de 5 consultas de pré-natal.

Mellor e Wright (1975) observaram a presença de pré-eclâmpsia em 10 (13,5%) de suas 74 gestantes menores de 16 anos, as quais eram em sua maioria caucasianas (91%) e primigestas (80%). Sem apresentar critérios diagnósticos para a moléstia hipertensiva, afirmam no entanto que 9 dos 10 casos eram de pré-eclâmpsia

leve, não havendo nenhum caso de eclâmpsia. Relatam número de abortos legais (a partir de lei então recentemente instituída na Inglaterra) em número maior ao de partos no período: 92 contra 74.

Youngs et al. (1977) descrevem os dados relativos a gravidez e parto de 202 gestantes < 18 anos acompanhadas em Programa multiprofissional no *Johns Hopkins Hospital*. Com tal estrutura o grupo consegue ótimos resultados, apesar da grande maioria das pacientes ser economicamente desfavorecida, solteiras e negras. No tocante a ocorrência das síndromes hipertensivas, existiram 5 casos de pré-eclâmpsia leve e 1 eclâmpsia, totalizando 3% de DHEG, além de 10 situações classificadas como de hipertensão transitória (5%).

Perkins et al (1978) apresentam resultados de trabalho multiprofissional iniciado em 1974 em Denver-Colorado, EUA, no assim chamado *Young Mothers Clinic* (YMC) do *Colorado General Hospital* (CGH). Os autores compararam retrospectivamente 3 grupos de gestantes: grupo A, de 135 gestantes adolescentes (13-16 anos) com pré-natal no YMC e parto no CGH; grupo B, de 100 gestantes adolescentes (14-17 anos), com pré-natal fora do YMC e parto no CGH; grupo C, de 100 gestantes adultas (19-24 anos) com parto no CGH, com paridade semelhante às demais. Descrevem-se taxas semelhantes de hipertensão na gravidez (PA diastólica $\geq$ 90 mmHg por 2 vezes) nos três grupos, com cifras de 21,9% no grupo A; 24% no grupo B e 25% no grupo C. Comparando apenas o grupo A com o C, notamos risco pouco diminuído no YMC, mas sem diferença estatística, com OR =0,86 (0,45-1,65). Apesar de os grupos A e B terem a mesma média de idade, mais mulheres se casaram durante a gravidez no grupo B. Por outro lado, o grupo A proporcionou maior número de adolescentes começando o pré-natal no 1º trimestre, com maior número de consultas, mas possuía maior frequência de negras, existindo maior número de *chicanos* no grupo B. Para dirimir as dúvidas em relação a este viés de seleção, analisou-se em separado todas as gestantes negras, notando-se outra configuração de resultados. O grupo A teve então 23,1% de hipertensão, enquanto o grupo B possuía a cifra de 50% e o grupo C, 57%. Assim, o aparente maior risco de hipertensão entre

as negras era substancialmente modificado pela abordagem do YMC. Entretanto, infelizmente, não se faz moção alguma ao diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Ryan e Schneider (1978) descrevem os resultados obstétricos da população adolescente atendida em seu serviço universitário do Tennessee, onde se iniciava um tipo de pré-natal diferenciado, com atendimento de outros profissionais, de acordo com a demanda da paciente. Nesta situação, obtém-se a alta cifra de 18% de “toxemia” nas 222 adolescentes estudadas, sendo também excessiva a taxa de sofrimento fetal. Infelizmente, não houve definição de pré-eclâmpsia.

Hutchins et al (1979) realizam estudo descritivo com 4.224 partos de hospital da Pennsylvania, encontrando pré-eclâmpsia (sem definição dos critérios utilizados) em 9,33% das gestantes ≤ 16 anos, índice bem maior aos 3,89% das gestantes entre 20 e 34 anos, com OR = 2,54 (2,02-3,19).

Osbourne et al (1981) realizam estudo retrospectivo tipo caso-controle, com 715 adolescentes < 20 anos e 464 adultas entre 20 e 24 anos, todas primigestas. Observam, a partir das freqüências de hipertensão na gravidez (PA diastólica ≥ 90 mmHg por 2 vezes) de 7,13% nas mais jovens e de 9,48% nas mais maduras, um risco diminuído para tal condição nas adolescentes, com OR = 0,73 (0,47-1,14). No entanto, os autores foram surpreendidos com a constatação de que as adolescentes casadas tinham mais hipertensão do que aquelas solteiras, não sabendo explicar a razão disso. Tal informação ganha importância ao sabermos que 43% das gestantes < 20 anos se casaram durante a gravidez, muito mais comumente do que as maiores de 20 anos, que o fizeram em apenas 20% .

Ward; Biggs (1981) analisam retrospectivamente 189 gestantes < 17 anos, comparando-as com outras 189 gestantes > 17 anos. Registram-se 31 casos de hipertensão (PA diastólica ≥ 90 mmHg em 2 ocasiões) entre as adolescentes (16,4%), e outros 24 casos nas adultas (12,7%), o que daria um OR de 1,35 (0,73-2,50). Por outro lado, seriam 11 casos de proteinúria nas mais jovens e 6 nas mais maduras, com OR = 1,88 (0,63-5,86). Assim, haveria uma tendência para o desenvolvimento

de pré-eclâmpsia nas adolescentes, risco este não definitivamente estabelecido, não só pelo intervalo de confiança cruzar a unidade, mas também por não haver definição clara do distúrbio hipertensivo. Os autores discutem que o discreto risco observado seria em decorrência da maior presença de primigestas no grupo das adolescentes.

Goldberg; Craig (1983) estudaram 128 gestantes menores de 16 anos, descrevendo a incrível taxa de 62,5% de hipertensão induzida pela gravidez. Para tanto, concorreu o critério utilizado, que considerou hipertensão como o aumento de 25% sobre a pressão arterial diastólica no momento da primeira consulta pré-natal, ao mesmo tempo em que a maioria destas pacientes (69,5%) iniciava este controle apenas no final do segundo trimestre (20-28 sem.), momento em que sabemos ocorrer a máxima queda fisiológica da PA.

Lee; Walters (1983) estudaram retrospectivamente os dados de 126 primigestas adolescentes < 17 anos, comparando-os com aqueles de 132 primigestas adultas de 20 - 29 anos. Tais grupos, comparáveis étnica e socialmente, também não diferiram entre si quanto ao desenvolvimento de hipertensão induzida pela gravidez (presença de hipertensão após a 20ª semana gestacional, confirmada em duas medidas com pelo menos 24 h. de intervalo). Igualmente, vinte pacientes em cada grupo apresentaram o distúrbio, com frequência portanto de 15 a 16 %, compatível para os autores com outras populações de primigestas.

Correy et al (1984) realizaram na Tasmânia, Austrália, estudo tipo caso-controle com 1.719 gestantes < 18 anos e 46.591 gestantes de 18-24 anos. O risco de hipertensão gestacional (excluída aquela do momento do parto), onde as adolescentes apresentavam incidência de 17% contra os 13,7% das adultas [OR = 1,29 (IC95%: 1,19-1,47)], desaparece com pareamento por paridade, estado civil e nível sócio-econômico, mudando as incidências para 17,8% nas mais jovens e 18,8% nas mais maduras, com OR = 0,93 (IC95%: 0,82-1,07). A partir de tais resultados, os autores defendem a existência de um risco sócio-econômico ao invés de um risco meramente biológico.

Harrison et al (1984) no Zaire, encontraram uma das mais altas taxas de eclâmpsia da literatura, com a significativa incidência de 17% nas gestantes de 14 anos ou menos e de 7% naquelas com 16 anos, enquanto que nas gestantes entre 20 e 24 anos a incidência era apenas de 3%, salientando o risco tanto maior, quanto mais jovem for a paciente.

Boisselier et al (1985), estudando 255 gestantes menores de 18 anos atendidas em Paris, divididas entre francesas (29,3%), africanas (27,1%) e outras etnias, encontram “toxemia” em 4,4% das pacientes, acreditando ser esta a frequência esperada em primigestas de seu país.

Rossiter et al (1985) realizaram estudo retrospectivo no Zaire que descrevia diversos resultados obstétricos na sua relação com a idade materna. Comparando apenas os dados das primigestas, 4.181 < 20 anos e 1.740 de 20-29 anos, notavam maior incidência de DHEG (pré-eclâmpsia e eclâmpsia) nas adolescentes (18,9%) do que nas adultas (13,4%), o que representaria um significativo OR de 1,50 (IC95%: 1,28-1,76). Ao focarem a atenção na eclâmpsia, observam risco ainda maior associado às incidências de 8,4% nas mais jovens e de 2,6% nas mais maduras, derivando OR= 3,41 (IC95%: 2,47-4,72).

Khwaja et al (1986) elaboraram na Arábia Saudita estudo caso-controle retrospectivo em 188 gestantes, com pareamento por paridade e nacionalidade. Encontraram 2 casos de pré-eclâmpsia (PA diastólica $\geq$ 90 mmHg + proteinúria) e 1 de eclâmpsia nas 94 adolescentes < 17 anos, assim como 5 casos de DHEG nas 94 adultas de 20-29 anos, o que fornece um OR = 0,59 (IC95%: 0,11-2,93). Todas as pacientes eram casadas e apenas 23% das primeiras e 39% das últimas receberam assistência pré-natal.

Leppert et al (1986) apresentam os dados relativos a 911 gestantes, acompanhadas por pré-natal multiprofissional em Nova Iorque, sendo 529 adolescentes (13-19 anos) e 382 adultas (20-36 anos). Notam presença mais frequente de hipertensão nas adolescentes (6,6%) do que nas adultas (2,6%), com

OR = 2,64 (IC95%: 1,24-5,76), sem relatar nada no entanto em relação à pré-eclâmpsia.

Sukanich et al (1986) avaliam prospectiva e comparativamente 347 gestantes < 16 anos e outras 347 gestantes entre 20 e 24 anos, pareadas em diversos aspectos, inclusive na paridade, sendo todas primigestas. Com esta casuística, puderam constatar incidência similar de hipertensão induzida pela gestação, que foi registrada em 4% das adolescentes e em 4,9% das adultas, ocorrendo um OR = 0,82 (IC95%: 0,37-1,77). Relatam também ausência de associação do distúrbio hipertensivo com a idade ginecológica das pacientes.

Tuimala et al (1987) fazem estudo retrospectivo caso-controle, comparando 122 gestantes < 18 anos e 122 gestantes entre 18 e 30 anos, ambos os grupos com alta adesão ao pré-natal, com 79% das adolescentes e 96% das adultas relatando mais do que 10 consultas, a comprovar o excelente sistema de saúde a que estavam expostas, na Finlândia. Com tal acompanhamento, 12 (9,83%) das mais jovens desenvolveram pré-eclâmpsia, assim como 15 (12,30%) das mais maduras, diferença esta não significativa, como podemos entrever pelo OR = 0,78 (IC95%: 0,32-1,86).

Adedoyin e Adetoro (1989) estudando os dados de 4.193 partos ocorridos entre janeiro e junho de 1986 no Hospital Universitário de Ilorin – Nigéria, separaram 335 adolescentes (15-19 anos) e 151 controles (24-30 anos) para análise retrospectiva. Descrevem a incidência de 5% (25/335) para “toxemia” nas pacientes mais jovens e de 2,4% (12/151) para as adultas, diferença esta não significativa, com OR = 0,93 (IC95%: 0,43-2,04). No entanto, quando analisam a presença isolada de hipertensão, encontram a taxa de 13% nas pacientes adultas e de apenas 2,5% nas adolescentes, com nítido menor risco para as mais jovens, observado através do OR = 0,05 (IC95%: 0,03-0,11).

Bradford; Gilles (1989) analisando retrospectivamente os partos ocorridos em Sydney, Austrália, de 121 adolescentes (< 18 anos) e de 107 adultas (média de idade 24,4 anos), puderam compará-las quanto à incidência de pré-eclâmpsia, aqui definida

como pressão arterial mantida em pelo menos 140 x 90 mmHg, conjuntamente com 1 + ou mais na proteinúria de fita. Com tal definição, a doença ocorreria em 9 gestantes adolescentes (7,40%) e em apenas uma adulta (0,93%), com nítida e significativa diferença entre os dois grupos [OR=8,52 (IC95%: 1,08-182,54)]. No entanto, como o número de primigestas era bem maior no grupo mais jovem (99,1% x 37,3%), complementou-se o estudo com o pareamento por paridade, percebendo-se então nova incidência de 2,5% para as adultas, tornando a diferença entre os grupos não mais significativa estatisticamente [OR = 3,13 (IC95%: 0,38-68,14)].

Kurup et al (1989) organizam estudo tipo caso-controle em Singapura, contabilizando 4 casos de distúrbio hipertensivo (sem definição) em 150 gestantes < 20 anos (2,6%), assim como outros 14 casos em 105 gestantes > 20 anos (13,3%). Salienta-se o fato de que todas as mulheres analisadas eram primíparas e não casadas, com gestações únicas e razoável acompanhamento pré-natal, além do predomínio étnico de chinesas (cerca de 50%) e malaias (cerca de 30%), independentemente da faixa etária. Com tais números, depreende-se significativo menor risco de hipertensão para as adolescentes, com OR = 0,18 (IC95%: 0,05-0,60).

Mahomed et al (1989) descrevem os dados obtidos em hospital do Zimbabwe durante o ano de 1986 com 444 gestantes ≤ 16 anos, encontrando a presença de hipertensão arterial em 5,63% da amostra, quadro este que se acompanhava de proteinúria em 2,85% das vezes. Houve 2 casos de eclâmpsia, com incidência específica de 0,45%. Comparando as menores de 14 anos com aquelas com idade entre 15 e 16 anos, relatam maior incidência de hipertensão isolada nas mais velhas (6,3%) e de eclâmpsia nas mais novas (2,4%), diferenças estas no entanto não significativas estatisticamente. Também notaram uma tendência de associação entre a ausência de controle pré-natal com o desenvolvimento de hipertensão + proteinúria e de eclâmpsia, relações estas igualmente não estatisticamente significativas. Vale lembrar que grande parte das pacientes era casada (77,3%) e não freqüentaram nenhum tipo de pré-natal 18,24% destas adolescentes africanas.

Rahman et al (1989), estudando prospectivamente 1.765 gestantes em Bangladesh, dividiram-nas em dois grupos de acordo com a idade, um com mulheres entre 13 e 17 anos, e outro com mulheres entre 18 e 23 anos. Obtiveram-se dados disponíveis para comparação em 545 pacientes, podendo ser observados 12 casos (7,6%) de “toxemia” nas mais jovens e 22 (5,6%) entre as mais maduras, não conseguindo estabelecer diferença alguma que fosse dependente da idade das pacientes, pois o OR ficou em 1,38 (IC95%: 0,62-3,00). No entanto, tal grupo pesquisado tem suas peculiaridades. Os partos foram predominantemente domiciliares e a orientação pré-natal, fornecida em 90% das vezes por agentes comunitários de saúde. Além disso, por questões culturais, todas as pacientes eram casadas.

Bhalerao et al (1990) analisam igualmente 200 gestantes < 19 anos atendidas em hospital de Bombaim, na Índia, notando a presença de 17 casos de pré-eclâmpsia (8,5%) e 3 outros casos de eclâmpsia (1,5%), totalizando 10% de DHEG. Grande parte destas pacientes eram primigestas (86,5%) e casadas, existindo na casuística apenas 6 gestantes solteiras, a denotar aspecto cultural diferenciado.

No trabalho populacional mais recente e importante neste tema, Saftlas et al (1990), analisando os dados de cerca de 3 milhões de partos registrados no programa de Pesquisa Nacional de Alta Hospitalar entre os anos de 1979 e 1986 nos Estados Unidos, estabeleciam um risco relativo para pré-eclâmpsia tanto mais alto quanto menor a idade da paciente, sendo de 2,8 para as pacientes < 15 anos (IC95%: 1,6-4,0), de 2,6 para aquelas entre 15 e 17 anos (IC95%: 2,1-3,1) e de 1,9 para as com idade entre 18 e 19 anos (IC95%: 1,6-2,1), isto tudo tomando como referência a faixa etária dos 30 aos 34 anos. Tal risco aumentava ainda mais quando se considerava o risco específico para eclâmpsia, possuindo a adolescência (< 20 anos) uma razão de risco de quase 5 vezes [4,9 (IC95%: 2,5-7,4)], em comparação com todas as demais gestantes. Interessantemente, neste estudo, as gestantes acima de 35 anos apresentam risco elevado em relação à população referencial [RR=1,3 (IC95%: 1,0-1,5)], mas ainda inferior àquele descrito para as adolescentes, configurando uma curva de frequência como J invertido. Possivelmente, este risco entre as mais jovens estaria

associado a maior frequência de gestantes solteiras neste subgrupo, posto que tal condição se relacionava com risco relativo para a Pré-eclâmpsia de 1,3 (IC95%: 1,2-1,5).

Vale a pena ressaltar que tal trabalho é ímpar na literatura, não só porque lida com amostra por demais significativa numericamente, mas também porque define tais riscos após padronizar os diagnósticos através dos critérios do CID-9 (Código Internacional de Doenças, Revisão 9), diminuindo assim as vicissitudes da avaliação subjetiva e particularizada de cada instituição hospitalar, estabelecendo as frequências relativas de pré-eclâmpsia leve, pré-eclâmpsia grave e de eclâmpsia.

Brown et al (1991) estudaram retrospectivamente 286 primigestas adolescentes < 16 anos, comparando-as a 267 primigestas adultas entre 21 e 25 anos, ambas atendidas no mesmo período de tempo em hospital universitário de Lafayette, Louisiana, Estados Unidos. Houve pareamento por estado sócio-econômico, raça e idade gestacional do início do pré-natal. Ambos os grupos foram atendidos em pré-natal multiprofissional. A incidência de Pré-eclâmpsia no grupo de estudo foi de 5,96% (17/285) e no grupo controle de adultas, 11,23% (30/267), diferença esta estatisticamente significativa.

Creatsas et al (1991) estudando em Atenas, Grécia, 2.112 gestantes, das quais 422 adolescentes com idade entre 13 e 19 anos, e outras 1.690 adultas com idade entre 20 e 35 anos, todas elas primigestas e sem patologias prévias, notaram baixa incidência de “toxemia” em ambos os grupos. Foram cinco casos nas adolescentes e cinquenta e seis nas adultas, sendo derivado um OR de 0,35(IC 95%: 0,12-0,92). Importante citar que foram excluídas da análise as fumantes de mais de 10 cigarros por dia e as que solicitaram interrupção da gravidez. O pré-natal das adolescentes foi realizado de forma multiprofissional, com encaminhamento para psicóloga e assistente social quando necessário. Foram avaliadas adicionalmente 89 primigestas com mais de 35 anos. Nestas, a incidência de “toxemia” foi quase 4 vezes maior, surgindo em 10 pacientes, ou seja, em 11,23%. Isto vem a demonstrar a importância da adequada definição da idade do grupo controle, pois as pacientes acima de 35 anos são sabidamente mais propensas a sofrerem distúrbios hipertensivos. Aqui,

certamente tiveram influência decisiva no resultado não só o pré-natal bem feito das adolescentes, como também os critérios de inclusão, afastando as gestantes que não aceitavam a gravidez.

Deisher et al (1991) realizam pesquisa com 55 prostitutas gestantes, entre 14-20 anos, de Seattle, EUA. Apesar de serem primigestas apenas 25 destas pacientes (45,4%), ocorreram 8 casos de hipertensão induzida pela gravidez, representando uma incidência de 15%, a ressaltar o fato de que o *stress* psicossocial pode interferir decididamente no surgimento de hipertensão na gravidez, mesmo porque eram moradoras de rua durante a gravidez 68% delas, sendo 90% classificadas como de baixa renda (< USD\$5.681/ano). Adicionalmente, descreve-se alta taxa de vícios como o tabagismo (91%), alcoolismo (93%) e o consumo de drogas como a cocaína (83%) e a maconha (78%).

Sarkar et al (1991) realizaram análise retrospectiva de 25.142 partos ocorridos em hospital universitário de Calcutá – Índia, entre 1985 e 1987. Entre os 4.698 partos (18,68%) de adolescentes (< 20 anos), houve 268 casos de pré-eclâmpsia (5,7%) e 230 de eclâmpsia (4,9%), enquanto que entre as adultas as cifras foram de 899/20.444 (4,4%) para a pré-eclâmpsia e de 181/20.444 (0,88%) para a Eclâmpsia. O Coeficiente de Morte Materna proporcional à adolescência foi de 620/100.000 NV, sendo a eclâmpsia a primeira causa de morte, sendo responsável por 52% dos óbitos em adolescentes.

Konje et al (1992) analisando os dados de parto de 2.996 gestantes, sendo 671 adolescentes < 16 anos e 2.325 adultas entre 20 e 24 anos, todas primigestas e pareadas socialmente, observaram frequências semelhantes de pré-eclâmpsia entre os dois grupos, sendo este diagnóstico firmado na presença de duas medidas de PA $\geq 140 \times 90$ e proteinúria de fita 1+, não sendo necessária a presença de edema. As mais jovens preencheram tais critérios 8,5% das vezes, e as adultas, 7,9%, com risco relativo de 1,07 (IC95%: 0,81-1,43). No entanto, ao considerarem apenas a presença de hipertensão gestacional, notaram maior risco nas adolescentes, com incidência de

10%, ao invés dos 5,9% encontrados nas adultas, derivando um risco relativo de 1,69 (IC95%: 1,28-2,4).

Roopnarinesingh et al (1993) analisaram os partos de 3.320 adolescentes (< 20 anos) em hospital de Trinidad, entre os anos de 1988 e 1991, observando a presença de hipertensão induzida pela gestação em 70 casos (2,1%) e de pré-eclâmpsia em 52 casos (1,56%), sem no entanto descrever a diferença entre os dois diagnósticos. Outrossim, apresentam a incidência de eclâmpsia como sendo de 0,54% (18 casos), superior em 3,6 vezes àquela descrita no serviço, que se situava em 0,15%. Adicionalmente, relatam ser a população estudada de baixo nível sócio-econômico.

Satin et al (1994) estudaram o resultado de 16.512 partos consecutivos em hospital do Texas, dividindo as gestantes em 3 grupos para melhor análise: dos 11 aos 15 anos, dos 16 aos 19 anos e dos 20 aos 22 anos. Verificaram a presença de hipertensão induzida pela gestação em 19% das adolescentes mais precoces, em 17% das adolescentes mais tardias e em 16% das adultas jovens. Embora pareça haver tendência de aumento no risco quanto menor a idade da paciente, tais diferenças não se demonstraram significativas. Agrupando as adolescentes e comparando-as com as adultas, as diferenças ficaram ainda mais tênues, pois, das incidências de 17% e 16,3%, respectivamente, derivou-se OR de 1,05 (IC95%: 0,96-1,15).

Boult; Cunningham (1995) revisaram 300 casos de gestantes negras em Porto Elizabeth, África do Sul, dos quais 175 eram de adolescentes entre 13 e 19 anos, e os demais 125, de adultas entre 20 e 30 anos. Encontraram altas taxas de hipertensão + proteinúria e eclâmpsia, sendo este total de 22,3% nas adolescentes, e de 24% nas adultas, sendo a diferença não significativa, com OR = 0,91 (IC95%: 0,51-1,62).

Mahfouz et al (1995) apresentam estudo transversal executado entre 1.338 gestantes recrutadas entre os postos de saúde da região de Asir, Arábia Saudita, dividindo-as em dois grupos. O primeiro, com 214 gestantes adolescentes < 20 anos, e o segundo, com 1.724 gestantes adultas entre 20 e 35 anos. A prevalência de

hipertensão foi de 1,1% nas primigestas adolescentes, de 3,5% nas primigestas adultas, de 1,6% nas multíparas adolescentes e de 3,4% nas multíparas adultas. Evidentemente, tal pesquisa engloba muitos casos de hipertensão arterial crônica e até de hipertensão transitória e não descreve adequadamente a presença de DHEG (apesar da procura ativa por proteinúria), mesmo porque a pré-eclâmpsia tem aparecimento agudo e não se presta a ser reconhecida em estudos transversais, mas sim em ensaios longitudinais.

Bozkaya et al (1996) realizam estudo retrospectivo em hospital da Turquia com 525 gestantes adolescentes (15-18 anos), comparando-as a 562 gestantes adultas (20-30 anos), sendo excluídas aquelas sabidamente hipertensas antes da gravidez e incluídas as multíparas, com aparente adequado bom controle desta variável nos dois grupos. Ao definirem “toxemia” como sendo simplesmente o encontro de 2 pressões diastólicas maiores de 90 mmHg, relatam tal distúrbio em 56 (9,9%) das adolescentes e em 21 (4,0%) das adultas, diferença esta estatisticamente significativa, rendendo $OD = 3,08$ ($IC_{95\%}:1,79-5,33$). Descrevem, outrossim, alta mortalidade perinatal (3,81%), relacionando tal fato à “toxemia” em 71,4% dos eventos.

Gallais et al (1996), por sua vez, analisam os dados obstétricos de 184 adolescentes < 18 anos em Guadalupe, nas Antilhas, tomando como grupo controle 3.938 adultas entre 20 e 35 anos. Encontram 8,9% de hipertensão induzida pela gestação igualmente nos dois grupos. Relatam nas adolescentes, por outro lado, apenas 1,1% de pré-eclâmpsia, provavelmente proteinúrica, mas não definida, constatando incidência de 2,9% nas adultas, o que renderia um $OR = 0,37$ ($IC_{95\%}: 0,06-1,53$).

Berenson et al (1997) realizam estudo retrospectivo com 541 gestantes americanas do Texas, sendo 434 adolescentes entre 12 e 17 anos e 107 adultas de 20 a 22 anos, que serviram de controle para o grupo de estudo. Ressaltam haver pré-natal diferenciado para as adolescentes, com aulas e assistência social intensiva. Com este tipo de atenção e considerando apenas a presença de hipertensão na gravidez, encontram taxas semelhantes do distúrbio entre os dois grupos, sendo de 9,2% nas

adolescentes e de 9,3% nas adultas, sem diferença significativa e apresentando OR de 0,98 (IC95%: 0,45-2,18).

Perez et al (1998) descrevem os dados relacionados a assistência multiprofissional efetuada junto a gestantes adolescentes solteiras em hospital militar de Washington, EUA. Tal assistência era realizada por um time de profissionais que incluía obstetras, pediatras, assistente social, nutricionista e enfermeira especializada em educação. Analisam comparativamente os dados de 1.458 adolescentes (611 solteiras) e de 4.857 adultas (424 solteiras), observando o diagnóstico de pré-eclâmpsia (sem definição de critérios diagnósticos) em 115 adolescentes (8,9%) e em 299 adultas (6,5%). Esta diferença se revelou significativa estatisticamente, relacionando-se com OR de 1,41 (IC95%: 1,12-1,77). Notam adicionalmente que, embora entre as adolescentes não houvesse diferença nas taxas de pré-eclâmpsia entre as casadas e as solteiras, isso não era verdadeiro entre as adultas, que apresentavam 6,2% da doença entre as casadas e 9,1% nas solteiras. Talvez isso se deva a maior proporção de pacientes primigestas entre as solteiras, mas pode também significar que a boa assistência multiprofissional prestada às adolescentes solteiras tenha diminuído o risco inerente a tal condição que, seguindo o padrão das adultas, deveria ser ainda maior.

2.1.3. A LITERATURA LATINO-AMERICANA

Palacino (1972), estudando 600 gestantes colombianas menores de 16 anos notava 19,3% de DHEG, sendo 10 os casos de eclâmpsia (1,66%). Referia outrossim que entre as maiores de 20 anos a frequência da doença seria de 17% naquele serviço de Bogotá, conferindo portanto ao grupo de estudo, em sua grande maioria solteiras e de baixa aderência aos serviços de pré-natal, elevado risco para o distúrbio em questão.

Contreras (1973) descreve os dados obtidos das gestações de 492 adolescentes colombianas com idade entre 11 e 15 anos e parto ocorrido entre 1960 e

1971, encontrando a incidência de 10,3% para a DHEG, superior àquela percebida para a população geral no mesmo hospital e período, que se situava em 6%. Adicionalmente, relata maior frequência da doença nas mais jovens e nas solteiras. Infelizmente, não define os critérios utilizados para o diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Velasco; Zelaya (1974) analisando os dados de parto de 1.000 gestantes menores de 18 anos na cidade do México, notaram a presença de DHEG em 220 pacientes (22%), surgindo eclâmpsia em 10 delas (1%). Classificam tais índices como “alarmantes” e chamam a atenção para a falha na assistência pré-natal, que deixou de ocorrer em 36 % da amostra.

Contreras (1975) dando continuidade ao estudo descritivo anteriormente citado, apresenta cifras de 11,5% para a DHEG em 1.196 gestantes com idade ≤ 16 anos acompanhadas entre 1960 e 1974 em hospital colombiano, relatando para o serviço como um todo cifra de 6,7%, o que vem a significar um OR de 1,74 (IC95%: 1,44-2,10). Nota incidência algo maior da doença nas pacientes ≤ 15 anos (13,8%) comparativamente às de 16 anos (9,3%), fato este que poderia não estar ligado à idade, mas sim a questões sociais, uma vez que no grupo de mulheres mais maduras existiam mais mulheres casadas (46,6%) e com melhor controle pré-natal.

Sanguino et al (1975) descreveram os resultados de 332 gestantes com idade ≤ 17 anos atendidas em hospital mexicano entre um total de 21.044 partos. A incidência de pré-eclâmpsia foi de 19,87% e a de eclâmpsia, 0,90% (3 casos). Considerando todos os casos de DHEG, teríamos 69 casos ou 20,78% de incidência, bem superior aos 8,40% descritos no serviço, o que forneceria um OR de 2,86 (IC95%: 2,16-3,78).

Moreno et al (1976) elaboraram estudo retrospectivo caso-controle com 808 gestações em adolescentes mexicanas < 20 anos, comparando-as com 975 gestações em mulheres > 20 anos. Foram 54 casos de pré-eclâmpsia e 1 de eclâmpsia entre as adolescentes. Ao analisarem a presença de qualquer tipo de hipertensão arterial notaram 64 casos (7,9%) nas adolescentes e 29 (2,9%) nas adultas, com OR de 2,81

(IC95%: 1,75-4,51). Ressalta-se o fato de que apenas metade das adolescentes era primigesta, tendo controle pré-natal somente 55% delas.

Ambe et al (1982), avaliando 500 casos de gestantes adolescentes (12-17 anos) atendidas em hospital público mexicano, encontram a “toxemia gravídica” em 138 casos (27,6%), sendo 20 considerados como formas graves da doença. Reconheceram também 8 casos de eclâmpsia, significando 1,6% de incidência desta complicação. Mesmo sem amparo pelos resultados, consideraram que tal incidência elevada se deu por causa da desnutrição e da má atenção pré-natal destas pacientes.

Aliaga et al (1985) apresentam os dados de 192 gestantes adolescentes (12-16 anos) acompanhadas em pré-natal multiprofissional no Chile, comparando-as com 60 gestantes controle, com idade média de 22,4 anos. Apesar dos intensos cuidados no pré-natal, puderam reconhecer a presença de hipertensão arterial em 22,4% das adolescentes e em 13,3% das adultas tomadas como controle, observando um OR = 1,88 (IC95%: 0,78-4,64). Entretanto, a falta de pareamento possibilitou maior frequência de gestantes solteiras (86%) e primigestas (93%) no grupo de estudo, o qual apresentava também alta taxa de gravidez não desejada (71%), fatores estes capazes de explicarem, em parte, o maior risco para a moléstia hipertensiva que, aliás, era definida sem a presença de proteinúria. Chama a atenção também o fato de não existir neste grupo multiprofissional a presença de psicólogos, não obstante o relevante aspecto psicossocial envolvido no fenômeno.

Arechavaleta et al (1985) analisando os partos ocorridos entre 1976 e 1982 em um grande hospital venezuelano, selecionam dois grupos de estudo. Um, denominado de grupo A, com 1.479 pacientes entre 12 e 16 anos, e outro com 6.195 pacientes entre 17 e 19 anos, o grupo B. Descrevem uma frequência de 6,69% de hipertensão induzida pela gravidez nas adolescentes mais precoces (grupo A), significativamente maior do que os 4,83% das gestantes mais velhas (grupo B), redundando em risco estatisticamente mais elevado das mais novas em relação às mais velhas [OR=1,41 (IC95%: 1,11-1,80)]. Tal incidência seria ainda bem maior, cerca de duas vezes mais, do que a relatada naquele hospital, no mesmo período.

Além disso, relatam 1 morte materna por pré-eclâmpsia grave no grupo A, contra 4 mortes, aparentemente nenhuma por hipertensão, no grupo B.

Cruz et al (1985) reviram todas as internações em mulheres < 18 anos ocorridas no principal hospital de Havana, Cuba, durante o ano de 1979. Como o aborto é legalizado há muitos anos no país, puderam descrever de forma única duas populações de adolescentes. Uma que optou pela interrupção prematura da gravidez através do aborto induzido, e outra que decidiu pela continuidade da gestação, desejando o parto e o filho advindo deste. O primeiro grupo (o da interrupção), com 405 pacientes, tem um perfil muito parecido com o de parturientes adolescentes em países latino-americanos como o Brasil, sendo 61,5% estudantes, 33,8% donas de casa e 4,7% operárias. O segundo grupo(o com gravidez e parto), numericamente menos expressivo, de 279 jovens gestantes, apresenta um perfil ímpar, com apenas 9% de estudantes e 88,5% que desistiram do estudo e se tornaram donas de casa, além de 2,5% de operárias. Neste último grupo, com 90% de primigestas, descrevem-se 34 casos de “toxemia”, ou seja, 19,8% do total, dado este infelizmente não comentado pelos autores, que inclusive não esclarecem sobre os critérios diagnósticos da condição hipertensiva. Estranha-se incidência tão alta da doença em pacientes que desejavam suas gestações e que já tinham um projeto de vida que incluía o nascimento de um filho.

Pardo; Uriza apresentam em 1991 os dados de pesquisa multicêntrica realizada em 11 hospitais colombianos durante o ano de 1987, englobando 54.497 pacientes, das quais 3.364 eram menores de 19 anos (6,17%). Deste total, puderam ser corretamente analisadas 3.252 adolescentes, das quais 119 (3,66%) desenvolveram pré-eclâmpsia (16 na forma grave) e outras 14, eclâmpsia (0,43%), totalizando 133 casos de DHEG (4,09%). Infelizmente, apesar da ampla amostra disponível, os autores não compararam o risco de desenvolvimento da doença entre as gestantes adultas e as adolescentes.

Calzada (1992) realizou estudo prospectivo no México, envolvendo 302 gestantes adolescentes e 304 gestantes maiores de 18 anos, subdividindo o grupo

adolescente em duas faixas adicionais: uma mais precoce, com 69 pacientes dos 12 aos 15 anos, e outra mais tardia, com 233 pacientes dos 16 aos 17 anos. Mesmo com tal divisão, não conseguiu demonstrar diferença entre os grupos no tocante ao desenvolvimento de “toxemia”, constatando o distúrbio em 2,9% do conjunto inteiro das adolescentes, 2,8% nas adolescentes mais precoces e 3% naquelas mais tardias, ao passo em que as adultas tiveram-no em 1,6% das ocasiões. Cotejando unicamente o grupo dos 12-17 anos com as adultas, percebe-se $OR = 1,84$ ($IC\ 95\%: 0,56-6,37$).

Avila; Angarita (1993) estudaram uma amostra de 200 gestantes adolescentes (12-17 anos) atendidas no Instituto Materno Infantil de Bogotá, Colômbia, durante o ano de 1987, comparando-as com 200 outras gestantes adultas (20-24 anos). As adolescentes eram mais freqüentemente solteiras (76% vs. 62%) e sem controle pré-natal (41,5% vs. 35%). A pré-eclâmpsia desenvolveu-se em 29 adolescentes (14,5%) e em 21 adultas (10,5%), diferença esta não significativa, reconhecendo-se um $OR = 1,45$ ($IC95\%: 0,76-2,75$).

Duque; Mesa (1993) estudaram 3 grupos etários distintos (12-18 anos, 19-24 anos, 25-30 anos), ambos de primigestas com partos no Hospital Universitário de Caldas, Colômbia, durante o ano de 1989. A taxa de DHEG (pré-eclâmpsia sem definição + eclâmpsia) foi de 9,2% (45/490) nas adolescentes, 10,6% (40/379) nas adultas jovens e de 6,5% (6/92) naquelas entre 25 e 30 anos, sem diferença estatística significativa entre os grupos, embora a cifra nas adolescentes fosse descrita como sendo 2 vezes maior do que a habitual no país. Observou-se, por outro lado, que tais adolescentes tinham menos uniões conjugais estáveis (45%) e maior taxa de ausência de controle pré-natal (18,2%) do que as demais parturientes.

Kondamudi et al (1993), em Granada (Caribe), fizeram estudo caso-controle retrospectivo sem pareamento algum, envolvendo 613 gestantes < 19 anos e 1.727 outras entre 20 e 30 anos, observando a presença de hipertensão induzida pela gravidez (PA diastólica > 90 mmHg) em 5,5% das adolescentes e em 2,6% das adultas, com significativo risco para as mais jovens, evidenciado por $OR = 2,15$ ($IC95\%: 1,33-3,45$).

Escobar; Balcázar (1995) analisaram 161 gestantes adolescentes menores de 20 anos, com parto realizado em hospital regional da Colômbia, entre 1991 e 1992. A incidência geral de doença hipertensiva foi de 26,7%, sendo cerca de 2 vezes maior no grupo que não tinha adequado controle pré-natal (20/50=40%) do que no grupo que o tinha (23/111=20,7%). Separando por idade, as menores de 16 anos apresentaram incidência discretamente mais alta do distúrbio (12/42=28,5%), do que aquelas entre 17 e 19 anos (31/119 =26%), mas aparentemente eram mais sensíveis a falta de pré-natal adequado, apresentando nesta eventualidade uma cifra ainda maior de “toxemia” (8/15=53,3%) do que as adolescentes mais velhas (12/35=34,3%).

Quintanilla et al (1997) revisaram dados de parto de 263 primigestas adolescentes mexicanas, dividindo-as em dois grupos para análise: o precoce, com 79 gestantes entre 12 e 15 anos, e o tardio, com 184 gestantes entre 16 e 18 anos. A “toxemia” ocorreu em 7,6% das adolescentes mais precoces e em 4,9% das mais tardias, apresentando tendência de maior risco para as mais jovens, muito embora não tenha existido diferença significativa do ponto de vista estatístico.

Tay Kcont et al (1999), em estudo caso-controle retrospectivo realizado em hospital peruano, entre 1992 e 1993, analisando 947 gestantes em cada um dos grupos, encontrou 85 (8,9%) pré-eclâmpticas no grupo de adolescentes (10-19 anos) contra 44 (4,6%) no grupo de 20-34 anos, o que conferiria um risco relativo de 1,97 (95%:1,39-2,81) para as adolescentes. Infelizmente, não houve pareamento no tocante à paridade, assim como com outros dados sociais, e certamente a alta proporção de primigestas no grupo de adolescentes comparativamente ao das adultas (75,4% contra 22,5% no grupo controle) pode ter influenciado o resultado.

Mejía (2000), estudando retrospectivamente 423 prontuários em cidade peruana dos Andes, encontrou 4,8% de pré-eclâmpsia grave e outros 4,8% de eclâmpsia entre as gestantes abaixo dos 16 anos, taxas estas que subiam para 11,2% e 10%, retrospectivamente, para as adolescentes entre 16 e 19 anos, índices estes bem

mais altos do que os 1% de pré-eclâmpsia grave e os 0,6% de eclâmpsia para as gestantes de mais idade (19-30 anos)

2.1.4. A LITERATURA NACIONAL

Valente et al. (1977) realizando provavelmente um dos primeiros trabalhos brasileiros sobre o assunto, apresentam os dados de 620 gestantes < 20 anos de idade atendidas durante os anos de 1972 e 1974 no Hospital Vila Nova Cachoeirinha, na periferia de São Paulo. Tais pacientes, de baixo nível sócio-econômico, freqüentaram pouco o pré-natal (apenas 35% o fizeram) e eram em sua larga maioria solteiras (78%) e primigestas (74,8%). Talvez esse perfil esteja intimamente ligado à alta incidência de níveis pressóricos elevados nesta população, que seria de 28,39%. Infelizmente, os autores não descrevem a incidência de eclâmpsia, nem se preocupam em agrupar tais casos junto aos critérios diagnósticos da pré-eclâmpsia, fixando a atenção nos tipos de parto.

Em 1980, Mathias et al, analisando 80 gestantes de baixo nível sócio-econômico entre 12 e 17 anos em Jundiaí, interior de São Paulo, presenciaram a expressiva taxa de 46,25% de pré-eclâmpsia, sendo 32% delas na sua forma grave, ou seja, 11,2% do total. Mesmo assim, não se descreve nenhum caso de eclâmpsia.

Este mesmo grupo pesquisador apresenta outro material no ano seguinte (Mathias et al, 1981), desta vez comparando essas 80 primigestas adolescentes (12-17 anos) com 84 outras, adultas jovens (18-25 anos) da mesma instituição hospitalar, que apresentaram por sua vez índices de 13,1% de pré-eclâmpsia, sendo 27% em sua forma grave (3,6% do total). Este foi o primeiro estudo caso-controle em território nacional, descobrindo nítido risco para a adolescente, podendo se inferir OR de 2,78 (95%CI:1,68-4,73) para a pré-eclâmpsia nas menores de 18 anos. Entretanto, infelizmente, não se descrevem os critérios diagnósticos utilizados.

Costa (1982) faz estudo comparativo entre 272 primigestas entre 13 e 15 anos e igual número de primigestas com 18 a 20 anos de idade, ambos os grupos com

partos na Maternidade Monteiro de Moraes, de Recife – Pernambuco, entre 1977 e 1979. Reconheceu 13 casos (4,78%) de pré-eclâmpsia grave (PA diastólica $\geq$ 110mmHg em duas tomadas) nas adolescentes mais precoces, e 18 casos (6,62%) nas mais tardias, existindo ainda 4 casos de eclâmpsia (1,47%) nas mais jovens e apenas 1 caso (0,37%) nas mais maduras, frequências estas comparáveis do ponto de vista estatístico.

Pinto e Silva (1982), em sua Tese de Doutorado, estudou os resultados obstétricos de 539 gestantes adolescentes < 20 anos, comparativamente aos de 1.298 gestantes entre 20 e 29 anos, a partir de ficha clínica pré-codificada preenchida por 5º e 6º anistas e checada por residentes, quando da internação destas pacientes na Maternidade ligada à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), entre 1977 e 1979. Encontrou a presença de qualquer tipo de hipertensão em 19,3% das adolescentes e em 20,2% das adultas, relatando haver “toxemia” em 19,2% das menores de 20 anos e 18,0% das maiores de 20 anos. Em relação à eclâmpsia, relata quatro casos entre as adolescentes (0,74%) e 6 entre as adultas (0,46%), todas elas nulíparas. Separando apenas as nulíparas, também não encontrou diferença significativa entre os grupos, descrevendo 23,9% de hipertensão nas adolescentes e 21,5% nas adultas, assim como 23,4% de “toxemia” nas mais jovens e 21,3% nas mais maduras. Vale dizer que as adolescentes eram nulíparas em 67,5% das vezes, solteiras em 46,1% e não tinham feito pré-natal 38,7% delas, ao contrário das adultas, que eram nulíparas em 27,2% das vezes, solteiras em 25,8% e sem pré-natal em 32,2%, diferenças essas estatisticamente significativas. Infelizmente, apesar da importância deste trabalho, um dos melhores da literatura nacional, o autor não informa a cor das pacientes e nem tampouco desvenda quais seriam os critérios diagnósticos de “toxemia gravídica”.

Vitiello et al (1982), na Faculdade de Medicina do ABC, analisaram retrospectivamente os prontuários de 345 gestantes adolescentes (< 19 anos), encontrando a cifra de 15,9% de “toxemia gravídica”, que subia para 33,6% ao se computarem os casos de hipertensão não toxêmica. Explicavam tais cifras altas pelo

maior número de nulíparas entre suas pacientes e pelas más condições de higiene e de assistência médica vivenciadas por elas.

Beleza Filho et al (1984) descrevem a incidência de 12,3% de DHEG em 65 adolescentes (≤ 17 anos) cujos partos ocorreram em maternidade de Florianópolis no ano de 1983, pacientes estas que em sua maioria (58%) não freqüentaram o pré-natal e que coabitavam com o pai da criança em 67,7% das vezes, estando casadas em cerca de 44% dos casos.

Cabral et al (1985) analisaram os partos de 88 adolescentes entre 13 e 16 anos de idade ocorridos na Maternidade Otto Pires, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, entre 1980 e 1983, comparando-os com aqueles de 536 adultas atendidas em 1982 na mesma localidade. A taxa de pré-eclâmpsia (sem descrição dos critérios diagnósticos) entre as adolescentes foi de 11,36%, bem distinta dos 3,05% das adultas, o que conferia para as adolescentes um significativo risco, expresso através do OR de 4,17 (IC95%: 1,69-10,15).

Mathias et al (1985a) descrevem talvez a maior incidência de eclâmpsia na literatura nacional, contabilizando 6 quadros convulsivos (5,7%) em 105 parturientes com idades entre 9 e 15 anos, atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, entre 1975 e 1980. Neste grupo, caracterizado por baixa assistência pré-natal (apenas 10,5% com cobertura pré-natal) e precário suporte social (92,3% de mães solteiras), ocorreram ainda outros 25 casos (23,8%) de Pré-eclâmpsia, totalizando 31 (29,52%) pacientes com DHEG.

Na continuidade deste estudo, o mesmo grupo de pesquisadores (Mathias et al, 1985b) compararam 242 gestantes entre 9 e 16 anos com outras 315 gestantes entre 17 e 19 anos, que deram à luz no mesmo Hospital das Clínicas no referido período. No cotejamento entre os dois grupos de adolescentes, notam maior freqüência de pré-eclâmpsia no grupo mais maduro, com 35,9% versus 22,7%, embora a taxa de eclâmpsia se mantivesse alta e significativamente superior nas gestantes mais precoces (3,3% x 1,6%).

Madi et al (1986) analisaram os partos de 46 gestantes com idade ≤ 16 anos em hospital público de Caxias, no sul do Brasil, com grande número de pacientes brancas (76%), de baixo nível sócio-econômico e casadas em 40% dos casos, encontrando apenas 2 casos de hipertensão, representando 4,3% de incidência. Os autores acreditam que o baixo índice de complicações se deu em decorrência do bom controle pré-natal, pois apenas 17,4% da amostra compareceu ao serviço de pré-natal menos do que 3 vezes.

Viçosa et al (1987), notam a incidência de 30% de síndrome hipertensiva ($\geq 140 \times 90$) no momento da internação, fazendo o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave em 7,5% do grupo de 40 gestantes < 20 anos acompanhadas durante o pré-natal, parto e puerpério no Hospital Presidente Vargas, de Porto Alegre-RS. Eram pacientes em sua maioria solteiras (62,5%), nulíparas (97,5%) e de baixo nível sócio-econômico (renda familiar < 3 salários mínimos em 84,6%).

Com o trabalho possivelmente de maior casuística em território nacional, Lippi; Segre (1988), descrevem alta taxa de síndrome hipertensiva entre as 3.462 gestantes adolescentes (10-19 anos) atendidas no Hospital Municipal de Vila Nova Cachoeirinha, em São Paulo-SP, com a impressionante cifra de 27,91%, mas ainda menor do que aquela encontrada em gestantes com idade superior a 20 anos, onde a hipertensão ocorreu em 36,98% das vezes, resultando em *Odds Ratio* de apenas 0,66 para as adolescentes (IC95%: 0,61-0,72). Por outro lado, esses autores encontram mais casos de eclâmpsia no grupo adolescente: 0,40%, contra 0,07% do grupo de gestantes adultas [OR = 5,73 (IC95%:4,71-7,05)], números estes ainda mais expressivos ao considerar-se o grupo mais precoce, de 10 a 16 anos, onde a incidência do fenômeno convulsivo se fixou em 1,02%. Como não descrevem a taxa de pré-eclâmpsia, ficamos sem saber o risco destas adolescentes para a DHEG.

Vitiello (1988) estudou em sua clínica particular o comportamento obstétrico de adolescentes de alto nível sócio-econômico, encontrando a cifra de 9,4% de toxemia, bem distinta àquela encontrada no ABC em 1982. Foram estudadas 314

gestantes < 20 anos, sendo a maioria (90,1%) solteira e recorrendo ao abortamento provocado em 80,6% das vezes. Das 61 pacientes que optaram manter a gravidez, 8 tiveram abortamento espontâneo, restando apenas 53 pacientes que evoluíram até o termo, 5 das quais apresentaram pré-eclâmpsia.

Alegria et al (1989) estudaram o resultado obstétrico de 349 gestantes atendidas em serviço de pré-natal da Grande São Paulo durante 1986, sendo 77 adolescentes menores de 20 anos (22,2%) e 272 adultas maiores de 20 anos (77,8%). A “toxemia” ocorreu em 34 adolescentes (44,2%) e em 23 adultas (8,5%), o que confere para as mais jovens um OR de 8,56 (IC95%: 4,41-16,71), sendo que, dentre as adolescentes, metade dos diagnósticos se fez no momento do parto ou logo após, enquanto que entre as adultas a grande maioria dos diagnósticos se fez ainda durante o pré-natal, sendo a principal intercorrência diagnosticada durante a gravidez e a segunda maior causa de hospitalização antes do parto. Tal fato provavelmente esteja relacionado com o baixo comparecimento das adolescentes às consultas de pré-natal, sendo que nenhuma delas iniciou o acompanhamento no primeiro trimestre, não existindo ninguém que fosse além da 6ª consulta, dificultando assim o oportuno diagnóstico da doença.

Darzé (1989), realizando estudo caso-controle na Universidade Federal da Bahia, nota maior incidência de pré-eclâmpsia (12,8%) em sua amostra de 2.000 gestantes adolescentes (≤ 16 anos), comparativamente aos 10,65% encontrados em 2.000 gestantes adultas analisadas (20-25 anos). Quanto a ocorrência de eclâmpsia, relatam-na em 26 (1,3%) das adolescentes e em 9 (0,45%) das adultas. Tais cifras relacionam-se a maior risco nas adolescentes, com OR de 1,32 (IC95%: 1,09-1,60) para a pré-eclâmpsia e de 2,91 (IC95%: 1,30-6,71) para a eclâmpsia.

Maia Filho, em sua dissertação de mestrado (1989), analisa os resultados obstétricos de 629 primigestas atendidas em maternidade de Jundiaí, São Paulo, entre 1977 e 1984, sendo 545 adolescentes (12-19 anos) e 84 adultas (20-25). O autor pode observar as seguintes taxas de pré-eclâmpsia por faixa etária: 12 a 15 anos, 28,4%; 16 a 19 anos, 35,4%; 20 a 25 anos, 33,2%; e 20 a 25 anos, 25%. As taxas de

eclâmpsia seriam de 4,1% para as de 12-15 anos e de 1,1% para as de 16-19 anos, com taxa global para a adolescência de 2%, não existindo nenhum caso dentre as adultas.

Oliveira Júnior et al. (1989) observaram 17 pacientes com DHEG em sua casuística de 287 gestantes adolescentes < 17 anos (incidência da doença de 12,88%) acompanhadas durante o parto e o puerpério no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre 1985 e 1987. Infelizmente, não esclareceram quais foram os critérios diagnósticos utilizados, mas, por outro lado, descrevem 4 casos (1,4%) de eclâmpsia puerperal, ressaltando o risco inerente a primigestação na adolescência, isto apesar do razoável controle pré-natal das pacientes, em que 49% delas tinha 6 ou mais consultas.

Amar et al (1990) descrevem em 200 gestantes < 19 anos internadas na Maternidade da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro 12 casos de “toxemia” (6%) e outros 2 de eclâmpsia (1%), totalizando 7% de DHEG. Quarenta por cento destas pacientes não fizeram pré-natal e 62,5% eram solteiras. Infelizmente, não se esclarecem os critérios diagnósticos utilizados, nem tampouco a cor ou o estado sócio-econômico das pacientes.

Aleixo apresenta em 1991 os dados referentes aos partos realizados no Hospital Pro-Matre do Rio de Janeiro entre 1925 e 1975, comparando 577 adolescentes entre 12 e 16 anos com 577 adultas entre 25 e 35 anos. Inicialmente, não notou a mesma tendência de aumento na incidência de adolescentes sobre o total de partos, ocorrida em tantos países e também no Brasil nas últimas décadas. Tal incidência foi variável de período a período, não ultrapassando os 2,6%, um tanto distinta daquela percebida na maternidade pública Herculano Pinheiro, da mesma área carioca, onde haveria a participação de adolescentes no cômputo geral dos partos na razão de 4,3% em 1985 e de 5,9% em 1990. O autor, ao considerar as pacientes com “sinais de toxemia” (hipertensão com ou sem edema) em todo o período de tempo do estudo, encontrou 15 casos (2,6%) entre as adolescentes e 29 casos (5,0%) entre as adultas, contabilizando portanto menor risco para as mais

jovens, com OR = 0,50 (IC95%: 0,25-0,99). Compara, outrossim, seus resultados com dados da Maternidade Otto Cirne, de Minas Gerais, onde a incidência geral de DHEG seria de 31%, bem superior aos seus próprios números. Apesar da relevância dos dados, em se tratando de casuística histórica única em nosso meio, infelizmente somos obrigados a pensar que, sendo hospital particular, com número restrito de vagas para pacientes do Sistema Único de Saúde ou para as indigentes, haveria a grande possibilidade de viés de seleção a interferir nos resultados relatados, não podendo ser considerado representativo da realidade nacional.

Em 1991, Bittar et al apresentavam a realidade constatada no Hospital das Clínicas da FMUSP, com a incidência de 15% de pré-eclâmpsia nas pacientes acompanhadas por programa multiprofissional desenvolvido a partir de 1987. Nas adolescentes que não participaram do programa e que deram à luz no serviço, encontraram a taxa de 21,97% da doença, demonstrando assim os benefícios da atenção multiprofissional recém-instituída.

Bauer et al (1993) descreviam a elevada cifra de 21,6% de DHEG em suas pacientes adolescentes com idade ≤ 17 anos, bem diferente dos 4,3% das gestantes adultas atendidas na mesma Clínica Obstétrica da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-São Paulo.

Rodrigues et al (1993) realizaram estudo retrospectivo com 202 gestantes adolescentes (< 20 anos) que fizeram pré-natal em hospital público da periferia da cidade do Rio de Janeiro no ano de 1990, das quais 101 tiveram o filho na própria maternidade. Descrevem a presença de algum tipo de hipertensão na gravidez em 34 destas mulheres, o que perfaz uma incidência de 16,83%, muito parecida com a taxa descrita para este mesmo hospital no ano anterior ao do estudo, que era de 16,14% (332/2058). A casuística de adolescentes era formada por 75% de primigestas, casadas em 22% das vezes e com 57% fazendo a primeira consulta de pré-natal no 3º trimestre.

Em 1995, dando continuidade ao trabalho desenvolvido no Hospital das Clínicas da FMUSP com gestantes adolescentes, Galletta et al constata a cifra de 12% de DHEG nas pacientes atendidas em pré-natal multiprofissional, sendo todos os casos descritos como de pré-eclâmpsia leve.

Monteiro et al (1995) relatam uma das menores incidências de pré-eclâmpsia em nosso país, 4,24%, em 212 gestantes adolescentes atendidas de forma também multiprofissional, em unidade básica de saúde da zona oeste da cidade do Rio de Janeiro, entre 1991 e 1994. Apesar da baixa incidência, foi a maior responsável (28,1%) pelas complicações obstétricas ocorridas nesta população.

Motta; Silva (1995) analisando 26.488 parturientes entre 1977 e 1991 na Maternidade da UNICAMP, em Campinas, encontraram 1.219 pacientes < 16anos (incidência populacional de 4,6%), das quais selecionaram para estudo comparativo 462. Eram apenas pacientes primigestas, feto único, sem patologias prévias e com pelo menos 5 consultas de pré-natal. Foram também selecionadas para servir de controle 1.386 gestantes entre 20 e 29 anos, com as mesmas características das adolescentes. Os dados foram tomados de ficha obstétrica já pré-codificada e passou-se à análise uni e multivariada, considerando-se como possíveis fatores confundidores a escolaridade, o estado civil, o controle pré-natal e o tabagismo. Infelizmente, só se considerou a incidência de hipertensão gestacional na análise univariada, ocorrendo em 15,2% das adolescentes e em 12,5% das adultas, diferença esta não significativa, com OR de 1,25 (IC95%: 0,92-1,71). Avaliando-se separadamente as adolescentes com menos ou mais de 2 anos desde a primeira menstruação até a gravidez, notou-se uma taxa de hipertensão de 16,1% nas com mais de 2 anos, versus 12,6% nas com menos de 2 anos, diferença esta também não significativa.

Galletta et al (2000) realizando estudo na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP com 258 gestantes adolescentes < 18 anos, encontraram a cifra de 9,3% de pré-eclâmpsia e relacionavam-na a fatores predisponentes como: antecedente familiar, estado conjugal solteira sem companheiro, sobrepeso ao início do pré-natal e ganho

de peso maior do que 12 kg durante o pré-natal, além do ácido úrico com 32 e 36 semanas. Salientavam o fato da existência de vários fatores envolvidos com o desenvolvimento da doença e serem necessários estudos adicionais sobre as características da pré-eclâmpsia neste grupo etário específico.

2.1.5. CONCLUSÕES E META-ANÁLISE DOS TRABALHOS

Analisando todas estas referências científicas, tanto nacionais quanto internacionais, concluímos haver opiniões contra e a favor do risco aumentado para DHEG nas adolescentes. Existindo ainda maior controvérsia sobre as razões deste possível risco. Examinar tantas evidências assim não é fácil, pois logo se entende que são muitos os fatores a interferir nas incidências referidas da doença em questão.

Na descrição de cada um desses trabalhos, disponibilizou-se dados como ano e local do estudo, características da população estudada e critérios diagnósticos utilizados. Isto seria o mínimo a se considerar na análise de uma moléstia relacionada a tantos fatores predisponentes, não só biológicos como também ambientais. Restringindo-nos apenas à casuística nacional, temos incidências que variam desde 2,6% na Pro-Matre do Rio de Janeiro até 46,2% em hospital universitário de Jundiaí. Tamanha variação é desconcertante e nos faz pensar sobre os motivos de tamanha diversidade na literatura.

O diagnóstico é certamente um dos determinantes principais desta variabilidade. Provavelmente, o que é visto por um como pré-eclâmpsia não o é por outro, simplesmente porque os critérios diagnósticos são diferentes. Adicionalmente, é plausível se pensar que devam existir diferenças regionais e até mesmo raciais na incidência da DHEG. Alguns autores acreditam até em variações sazonais num mesmo ano e, outras mais amplas, englobando décadas. Vários artigos realçam o importante papel de variáveis psicossociais no desencadeamento da doença. Assim, ambiente social diferenciado também poderia fornecer incidências diferenciadas.

Então, como analisar tantos dados?

A própria apresentação descritiva dos trabalhos já é positiva e nos faz entrever os fatores relacionados à incidência do distúrbio hipertensivo. No entanto, só isso é pouco.

A análise de grandes populações, como o fez Sftalas et al (1990) é muito importante, mas suas conclusões nem sempre podem ser transferidas para outros contextos além daquele em que foi feita.

Neste sentido, o recurso da meta-análise é muito útil. Calculando para cada trabalho de coorte ou caso-controle o *Odds Ratio*, podemos compará-los entre si. Colecionando os dados destes trabalhos e agrupando-os de acordo com a metodologia utilizada, podemos inferir o *Odds Ratio* sumário que estaria presente se todas aquelas pacientes fizessem parte de uma mesma amostra. Tal premissa pode não ser totalmente verdadeira, mas sua aplicação nos ajuda a visualizar uma tendência de risco populacional muitas vezes não percebida de outra forma, como por exemplo, na eclâmpsia, onde a baixa incidência dificulta a análise estatística em casuísticas particulares, mas que pode ser bem estudada em maior número de casos.

Quando os dados são muito díspares na literatura, como é o caso aqui, a meta-análise nos ajuda a perceber a correlação de risco que antes ficava embutida no amplo desvio padrão da amostra, principalmente das menores. Se for verdadeira a associação de risco vista por um determinado trabalho, a tendência será mantida em outros trabalhos e, mesmo que um ou outro contradiga isso, no cômputo geral dos casos, o Odds Ratio sumário nos mostrará a tendência correta e, a cada novo trabalho associado, o resultado se fará com um intervalo de confiança progressivamente menor.

Como podemos ver na Tabela 1, ao analisarmos todos os trabalhos disponíveis neste levantamento, sem atentar para a metodologia utilizada, notamos um discreto risco para a adolescente desenvolver qualquer tipo de distúrbio hipertensivo, com um *Odds Ratio* sumário de 1,66, com um intervalo de confiança

surpreendentemente restrito: 1,62-1,71. Tal resultado não nos deixa absolutamente em dúvida. Para este tipo de complicação, a adolescente é realmente vulnerável, com 65% a mais de risco do que as mulheres mais velhas e podemos dizer isso com uma certeza de 95% de que este risco deve realmente se situar entre 62% e 71% a mais. Com 64 trabalhos comparativos, de 23 países diferentes, analisando mais de 380.000 gestações em todo o mundo, com mais de 38.000 casos de hipertensão na gravidez, não será a introdução de um novo trabalho, ou a retirada de outro, por maiores que sejam suas amostras, que irá desviar a tendência de risco aqui observada.

No entanto, sabemos que muitos destes trabalhos não estavam lidando com a pré-eclâmpsia pelos critérios atualmente mais aceitos e podiam envolver erroneamente muitos casos de hipertensão arterial crônica latente, forma nosológica esta muito mais comum entre as gestantes mais velhas. Se isso for verdade, ao analisarmos somente os trabalhos que descrevem pré-eclâmpsia, ou pelo menos toxemia, poderíamos observar um risco maior ainda da adolescente.

É o que podemos vislumbrar na Tabela 2, que apresenta apenas os dados dos trabalhos que lidavam com tais conceitos, excluindo todos os demais, que somente relatavam a pura e simples presença de hipertensão arterial. Como podemos ver, o *Odds Ratio* sumário desta nova coleção de trabalhos é de 2,10, com intervalo de confiança entre 2,02 e 2,17. Mais uma vez, o apertado intervalo de confiança fornece maior verossimilhança ao resultado, que nos afirma ter a adolescente risco duas vezes maior do que outras gestantes para desenvolver os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia.

Embora alguns autores defendam que o risco da adolescente sofrer eclâmpsia seria ainda maior do que de ter pré-eclâmpsia, a maioria dos pesquisadores não consegue estabelecer esse risco de forma definitiva, frente a pequena casuística que têm à disposição. Mais uma vez, se for verdadeira a presunção do risco para a pré-eclâmpsia em sua forma pura, então o risco para a forma convulsiva da doença, que não deixa dúvidas sobre o diagnóstico para quem atende a paciente, então a meta-análise há de mostrar este fato de forma ainda mais contundente.

É exatamente o que podemos verificar ao analisar a Tabela 3, onde apenas os trabalhos que descrevem a presença de eclâmpsia são arrolados. Com mais de 1.000 casos de eclâmpsia registrados, entre quase 95.000 gestantes expostas, nota-se um *Odds Ratio* sumário de 8,98 (IC95%: 8,04-10,55). Ou seja, a gestante adolescente tem um risco de no mínimo 8 vezes (e no máximo de 10 vezes) maior do que as gestantes adultas em vir a sofrer eclâmpsia, isto com uma confiabilidade de 95%.

Aparentemente, a questão do risco da adolescente é inconteste, do ponto de vista epidemiológico. Ele realmente existe e é cerca de 2 vezes maior para a pré-eclâmpsia e de 9 vezes para a eclâmpsia em comparação com a população geral. A razão disso, no entanto, ainda seria obscura.

Alguns defendem que esse risco estaria ligado única e simplesmente à maior porcentagem de primigestas entre as adolescentes. Para verificarmos esta hipótese, agrupamos todos os trabalhos que realizaram o pareamento por paridade e os dispomos na Tabela 4. Infelizmente, o número de trabalhos com esta especificidade é menor, mas os 15 trabalhos disponíveis permitem a constatação de um *Odds Ratio* sumário de 1,79 (IC95%: 1,64-1,94). Nesta nova situação, não temos um intervalo de confiança tão estreito como os anteriores, mas suficientemente fidedigno para comprovar um risco por volta de 80% maior de pré-eclâmpsia nas adolescentes, mesmo na comparação apenas entre primigestas.

Assim, através desses dados populacionais de meta-análise, chegamos à conclusão que o risco de DHEG nas adolescentes é real, embora varie sua incidência de acordo com a população e a metodologia empregada nos trabalhos. Sabemos também, a partir desta análise, que o risco não parece ser ligado somente à maior frequência de nuliparidade neste grupo. Resta-nos entender o porquê.

Tabela 1 – Meta-análise com os trabalhos disponíveis, descrevendo qualquer tipo de transtorno hipertensivo, comparando adolescentes e adultas. São Paulo, 2002

Autores	Ano	Local	n	Adolescentes				Adultas				OR	IC95%
				Idade	DHEG	Normais	Incid %	Idade	DHEG	Normais	Incid %		
Marchetti e Menaker	1950	Washington – EUA	10669	< 16	125	509	19,7	>16	679	9356	7,2	3,38	2,73-4,20
Hacker e col.	1952	Detroit – EUA	9941	< 16	41	449	8,36	> 16	387	9064	4,1	2,14	1,51-3,03
Seland	1956	Oslo – Noruega	1225	14-17	46	332	12,17	23	70	777	8,26	1,54	1,02-2,32
Bochner	1962	Chicago – EUA	930	12-16	27	245	9,92	20-29	27	631	4,1	2,58	1,43-4,64
Briggs e col.	1962	Los Angeles – EUA	306	≤ 16	6	195	2,98	> 21	6	99	5,7	0,51	0,14-1,83
Battaglia e col.	1963	Baltimore – Maryland – EUA	30505	< 15	74	217	25,4	> 15	1851	28363	6,1	5,23	3,96-6,89
Israel e Woutersz	1963	Multicêntrico – EUA	44704	< 20	240	3755	6	≥ 20	1055	39654	2,59	2,40	2,44-3,30
Haskins	1963	Baltimore - Maryland - EUA	38464	< 20	1220	5849	17,25	> 20	3964	27531	12,58	1,45	1,35-1,55
Hassan e Falls	1964	Chicago – EUA	1913	12-15	14	145	8,8	22	5	73	6,4	1,41	0,45-4,68
Hulka e Schaaf	1964	Pittsburgh - EUA	258	≤ 15	15	124	10	19-21	19	100	16	0,64	0,29-1,39
Utian	1967	Cidade do Cabo – África do Sul	200	≤ 16	21	79	21	22	12	88	12	1,95	0,85-4,53
Obeng	1969	Londres – Inglaterra – UK	1659	13-16	8	83	8,8	> 16	80	1488	5,1	1,79	0,77-3,99
Coates	1970	New York – EUA	3105	≤ 14	20	117	14,6	> 14	234	2734	7,8	2	1,18-3,34
Coetzee	1970	Johannesburg – África do Sul	400	≤ 16	57	143	28,5	21-22	27	173	13,5	2,55	1,49-4,39
Hay & Boyd	1973	Kingston – Jamaica	1982	≤ 16	19	207	8,4	> 16	172	1584	9,8	0,85	0,50-1,42
Contreras	1975	Cúcuta – Colômbia	45348	11-16	133	1063	11,1	17-44	2958	41194	6,7	1,74	1,44-2,10
Duenhoelter e col.	1975	Dallas – Texas – EUA	942	≤ 15	165	306	35	19-25	120	351	25	1,58	1,18-2,11
Efiong & Banjoko	1975	Lagos – Nigeria	300	≤ 16	31	169	15,5	22	3	97	3	5,93	1,67-25,02
Sanguino e col.	1975	Cid. México – México	21044	≤ 17	69	263	20,78	> 17	1740	18972	8,4	2,86	2,16-3,78
Moreno e col.	1976	Cid México – México	1783	≤ 19	64	744	7,92	> 19	29	946	2,97	2,81	1,75-4,51
Perkins e col.	1978	Colorado – Denver – EUA	335	13-17	54	181	23	19-24	25	75	25	0,90	0,50-1,60
Hutchins e col.	1979	Philadelphia – Pennsylvania – EUA	6932	≤ 16	141	1370	9,33	20-34	211	5210	3,89	2,54	2,02-3,19
Mathias e col.	1981	Jundiaí - Brasil	164	12-17	37	43	46,2	18-25	14	70	16,6	4,30	1,98-9,48
Osbourne e col.	1981	Glasgow – Escócia - UK	1179	< 20	51	664	7,13	20-24	44	420	9,48	0,73	0,47-1,14
Ward & Biggs	1981	Brisbane – Austrália	378	≤ 17	11	178	5,82	> 17	6	183	3,17	1,88	0,63-5,86
Costa	1982	Recife – Brasil	544	13-15	13	259	4,7	18-20	18	254	6,6	0,71	0,32-1,56
Pinto e Silva	1982	Campinas – S. Paulo – Brasil	1828	< 20	103	433	19,21	20-29	262	1030	20,27	0,94	0,72-1,21
Lee & Walters	1983	Melbourne - Austrália	258	13-17	20	106	15,8	20-29	20	112	15,1	1,06	0,51-2,18
Correy e col.	1984	Tasmania – Austrália	48310	< 18	293	1426	17	≥ 18	6406	40185	13,7	1,29	1,13-1,47
Aliaga e col.	1985	Salvador - Chile	252	12-16	43	149	22,4	>16	8	52	13,3	1,88	0,78-4,64
Arechavaleta e col.	1985	Caracas - Venezuela	7674	12-16	99	1380	6,7	17-19	299	5896	4,8	1,41	1,11-1,80

Tabela 1 – Meta-análise com os trabalhos disponíveis, descrevendo qualquer tipo de transtorno hipertensivo, comparando adolescentes e adultas. São Paulo, 2002 (continuação)

Autores	Ano	Local	n	Adolescentes				Adultas				OR	IC95%
				Idade	DHEG	Normais	Incid %	Idade	DHEG	Normais	Incid %		
Cabral e col.	1985	Belo Horizonte - Brasil	624	13-16	10	78	11,3	> 17	16	520	3	4,17	1,69-10,15
Rossiter e col.	1985	Zaire	5921	< 20	790	3391	18,89	20-29	234	1506	13,45	1,50	1,28-1,76
Khawaja e col.	1986	Damã - Arábia Saudita	188	< 17	3	91	3,2	20-29	5	89	5,3	0,59	0,11-2,93
Leppert e col.	1986	New York - EUA	911	13-19	35	494	6,6	20-36	10	372	2,6	2,64	1,24-5,76
Sukanick e col.	1986	Pittsburgh – EUA	694	< 16	14	333	4	20-24	17	330	4,89	0,82	0,37-1,77
Tuimala e col.	1987	Tampere – Finlândia	244	< 18	12	110	9,83	18-30	15	107	12,3	0,78	0,32-1,86
Lippi e Segre	1988	São Paulo - Brasil	17593	10-19	966	2496	27,9	> 20	5226	8905	36,9	0,66	0,61-0,72
Adedoyin e Adetoro	1989	Ilorin - Nigéria	486	15-19	25	310	7,4	24-30	12	139	7,9	0,93	0,43-2,04
Alegria e col.	1989	São Paulo - Brasil	349	< 20	34	43	44,2	> 20	23	249	8,5	8,56	4,41-16,71
Bradford e Giles	1989	Sidney - Austrália	228	≤ 17	9	112	8	?	1	39/106	2,5	3,13	0,38-68,14
Darzé	1989	Salvador - Brasil	4000	≤ 16	283	1717	14,1	20-25	222	1778	11,1	1,32	1,09-1,60
Kurup e col.	1989	Singapura	255	≤ 19	4	146	2,6	> 20	14	91	13,3	0,18	0,05-0,60
Rahman e col.	1989	Azimpur - Bangladesh	1765	13-17	12	145	7,64	18-23	22	366	5,67	1,38	0,68-3,00
Aleixo	1991	Rio de Janeiro – Brasil	1154	12-16	15	562	2,6	25-35	29	548	5,02	0,50	0,25-0,99
Brown e col.	1991	Lafayette, Louisiana – EUA	552	< 16	17	268	5,9	21-25	30	237	11,2	0,50	0,26-0,97
Creatsas e col.	1991	Atenas – Grécia	2112	13-19	5	417	1,2	20-35	56	1634	3,3	0,35	0,12-0,92
Maia Filho	1991	Jundiaí - Brasil	629	12-19	181	364	33,2	20-25	21	63	25	1,49	0,86-2,61
Sarkar e col.	1991	Calcutá – Índia	25142	< 20	498	4200	11,8	>20	1080	19364	5,3	2,13	1,90-2,38
Calzada	1992	México	606	12-17	9	293	2,9	>18	5	299	1,6	1,84	0,56-6,37
Konje e col.	1992	Hull - Inglaterra	2996	< 16	57	614	8,5	20-24	184	2141	7,9	1,08	0,78-1,49
Avila e Angarita	1993	Bogotá - Colômbia	400	12-17	29	171	14,5	20-24	21	179	10,5	1,45	0,76-2,75
Duque e Mesa	1993	Caldas - Colômbia	961	12-18	45	445	9,2	25-30	6	86	6,5	1,45	0,57-3,90
Kondamudi e col.	1993	Granada (Caribe)	2340	< 19	34	579	5,5	20-30	46	1681	2,6	2,15	1,33-3,45
Satin e col.	1994	Dallas - EUA	16512	11-19	1863	9059	17	> 20	915	4675	16,3	1,05	0,96-1,15
Boult e Cunningham	1995	Porto Elizabeth – África do Sul	300	13-19	39	136	22,3	20-30	30	95	24	0,91	0,51-1,62
Escobar e Balcázar	1995	Santos - Colômbia	161	< 16	12	30	28,5	17-19	31	88	26	1,14	0,48-2,66
Motta & Silva	1995	Campinas – SP – Brasil	1848	≤ 16	70	392	15,2	20-29	173	1213	12,5	1,25	0,92-1,71
Bozkaya e col.	1996	Trabzon - Turquia	1087	15-18	56	469	9,9	20-30	21	541	4	3,08	1,79-5,33
Gallais e col.	1996	Guadalupe (Antilhas)	4122	< 18	2	182	1,1	20-35	114	3824	2,9	0,37	0,06-1,53
Berenson e col.	1997	Galveston, Texas - EUA	541	12-17	40	394	9,2	20-22	10	97	9,3	0,98	0,45-2,18
Perez e col.	1998	Tacoma, Washington - EUA	6315	13-19	115	1171	8,9	20-24	299	4278	6,5	1,41	1,12-1,77
Tay Kcont e col.	1999	Sullana - Peru	1894	10-19	85	862	8,9	20-34	44	903	4,6	2,02	1,37-3,00
Mejía	2000	Huancayo - Peru	423	< 19	5	108	4,5	19-30	3	307	1	4,74	0,97-25,46
Total	1950-2000	23 países	383258	--	8634	51365	14,39	--	29686	293573	9,18	1,66	1,62-1,71

Tabela 2 – Meta-análise com os trabalhos disponíveis, apenas com diagnóstico de pré-eclâmpsia ou toxemia, comparando adolescentes e adultas. São Paulo, 2002

Autores	Ano	Local	n	Adolescentes				Adultas				OR	IC95%
				Idade	DHEG	Normais	Incid %	Idade	DHEG	Normais	Incid %		
Seland	1956	Oslo – Noruega	1225	14-17	46	332	12,17	23	70	777	8,26	1,54	1,02-2,32
Bohner	1962	Chicago – EUA	930	12-16	27	245	9,92	20-29	27	631	4,1	2,58	1,43-4,64
Briggs e col.	1962	Los Angeles – EUA	306	≤ 16	6	195	2,98	> 21	6	99	5,7	0,51	0,14-1,83
Battaglia e col.	1963	Baltimore – Maryland -EUA	30505	< 15	74	217	25,4	> 15	1851	28363	6,1	5,23	3,96-6,89
Israel e Woutersz	1963	Multicêntrico – EUA	44704	< 20	240	3755	6	> 20	1055	39654	2,6	2,40	2,07-2,78
Haskins	1963	Baltimore – Maryland - EUA	38464	< 20	1220	5849	17,25	> 20	3964	27531	12,58	1,45	1,35-1,55
Hassan e Falls	1964	Chicago – EUA	1913	12-15	14	145	8,8	22	5	73	6,4	1,41	0,45-4,68
Utian	1967	Cidade do Cabo – África do Sul	200	≤ 16	21	79	21	22	12	88	12	1,95	0,85-4,53
Obeng	1969	Londres – Inglaterra – UK	1659	13-16	8	83	8,8	> 16	80	1488	5,1	1,79	0,77-3,99
Coates	1970	New York – EUA	3105	≤ 14	20	117	14,6%	> 14	234	2734	7,8	2	1,18-3,34
Coetzee	1970	Johannesburg – África do Sul	400	≤ 16	57	143	28,5	21-22	27	173	13,5	2,55	1,49-4,39
Hay & Boyd	1973	Kingston – Jamaica	1982	≤ 16	19	207	8,4	> 16	172	1584	9,8	0,85	0,50-1,42
Contreras	1975	Cúcuta – Colômbia	45348	11-16	133	1063	11,1	17-44	2958	41194	6,7	1,74	1,44-2,10
Duenhoelter e col.	1975	Dallas – Texas – EUA	942	≤ 15	165	306	35	19-25	120	351	25	1,58	1,18-2,11
Efiong & Banjoko	1975	Lagos – Nigéria	300	≤ 16	31	169	15,5	22	3	97	3	5,93	1,67-25,02
Sanguino e col.	1975	Cid. México – México	21044	≤ 17	69	263	20,78	> 17	1740	18972	8,4	2,86	2,16-3,78
Hutchins e col.	1979	Philadelphia – Pennsylvania – EUA	6932	≤ 16	141	1370	9,33	20-34	211	5210	3,89	2,54	2,02-3,19
Ward & Biggs	1981	Brisbane – Austrália	378	≤ 17	11	178	5,82	> 17	6	183	3,17	1,88	0,63-5,86
Cabral e col.	1985	Belo Horizonte - Brasil	624	13-16	10	78	11,3	> 17	16	520	3	4,17	1,69-10,15
Rossiter e col.	1985	Zaire	5921	< 20	790	3391	18,89	20-29	234	1506	13,45	1,50	1,28-1,76
Khwaja e col.	1986	Damã - Arábia Saudita	188	< 17	3	91	3,2	20-29	5	89	5,3	0,59	0,11-2,93
Tuimala e col.	1987	Tampere – Finlândia	244	< 18	12	110	9,83	18-30	15	107	12,3	0,78	0,32-1,86
Adedoyin e Adetoro	1989	Ilorin - Nigéria	486	15-19	25	310	7,4	24-30	12	139	7,9	0,93	0,43-2,04
Alegria e col.	1989	São Paulo - Brasil	349	< 20	34	43	44,2	> 20	23	249	8,5	8,56	4,41-16,71
Bradford e Giles	1989	Sidney - Austrália	228	≤ 17	9	112	8	?	1	39/106	2,5	3,13	0,38-68,14
Darzé	1989	Salvador - Brasil	4000	≤ 16	283	1717	14,1	20-25	222	1778	11,1	1,32	1,09-1,60
Rahman e col.	1989	Azimpur - Bangladesh	1765	13-17	12	544	2,1	18-23	22	1187	1,8	1,19	0,55-2,54
Brown e col.	1991	Lafayette, Louisiana – EUA	552	< 16	17	268	5,9	21-25	30	237	11,2	0,50	0,26-0,97
Creatsas e col.	1991	Atenas – Grécia	2112	13-19	5	417	1,2	20-35	56	1634	3,3	0,35	0,12-0,92
Maia Filho	1991	Jundiaí - Brasil	629	12-19	181	364	33,2	20-25	21	63	25	1,49	0,86-2,61
Sarkar e col.	1991	Calcutá – Índia	25142	< 20	498	4200	11,8	>20	1080	19364	5,3	2,13	1,90-2,38
Calzada	1992	México	606	12-17	9	293	2,9	>18	5	299	1,6	1,84	0,56-6,37
Konje e col.	1992	Hull - Inglaterra	2996	< 16	57	614	8,5	20-24	184	2141	7,9	1,08	0,78-1,49
Avila e Angarita	1993	Bogotá - Colômbia	400	12-17	29	171	14,5	20-24	21	179	10,5	1,45	0,76-2,75

Tabela 2 – Meta-análise com os trabalhos disponíveis, apenas com diagnóstico de pré-eclâmpsia ou toxemia, comparando adolescentes e adultas. São Paulo, 2002 (Continuação)

Autores	Ano	Local	n	Adolescentes				Adultas				OR	IC95%
				Idade	DHEG	Normais	Incid %	Idade	DHEG	Normais	Incid %		
Duque e Mesa	1993	Caldas - Colômbia	961	12-18	45	445	9,2	25-30	6	86	6,5	1,45	0,57-3,90
Boult e Cunningham	1995	Porto Elizabeth – África do Sul	300	13-19	39	136	22,3	20-30	30	95	24	0,91	0,51-1,62
Bozkaya e col.	1996	Trabzon - Turquia	1087	15-18	56	469	9,9	20-30	21	541	4	3,08	1,79-5,33
Gallais e col.	1996	Guadalupe (Antilhas)	4122	< 18	2	182	1,1	20-35	114	3824	2,9	0,37	0,06-1,53
Perez e col.	1998	Tacoma, Washington - EUA	6315	13-19	115	1171	8,9	20-24	299	4278	6,5	1,41	1,12-1,77
Tay Kcont e col.	1999	Sullana - Peru	1894	10-19	97	850	10,24	20-34	49	898	5,17	2,09	1,44-3,03
Mejía	2000	Huancayo - Peru	423	< 19	10	103	8,85	19-30	5	305	1,61	5,92	1,81-20,42
Total só DHEG/Toxemia			260850		4640	30795	13,09		15012	208827	6,70	2,10	2,02-2,17

Tabela 3 - Meta-análise dos trabalhos disponíveis que relatam incidência de eclâmpsia, comparando adolescentes e adultas. São Paulo, 2002

Autores	Ano	Local	n	Adolescentes				Adultas				OR	IC95%
				Idade	Eclamp	Normais	Incid %	Idade	Eclamp	Normais	Incid %		
Seland	1956	Oslo – Noruega	1225	14-17	7	371	1,85	23	4	843	0,47	3,98	1,04-16,23
Bohner	1962	Chicago – EUA	930	12-16	1	271	0,36	20-29	3	655	0,45	0,81	----
Battaglia e col.	1963	Baltimore – EUA	30505	< 15	3	288	1,03	> 15	33	30181	0,11	9,53	2,32-32,62
Hassan e Falls	1964	Chicago – EUA	1913	12-15	3	156	1,88	22	0	78	0	?	----
Coetzee	1970	Johannesburg – África do Sul	400	≤ 16	7	193	3,5	21-22	1	199	0,5	7,22	0,89-157,5
Hay & Boyd	1973	Kingston – Jamaica	1982	≤ 16	0	226	0	> 16	11	1745	0,62	?	----
Duenhoelter e col.	1975	Dallas – Texas – EUA	942	≤ 15	4	467	0,85	19-25	1	470	0,21	4,03	0,43-94,91
Efiong & Banjoko	1975	Lagos – Nigeria	300	≤ 16	4	196	2	22	0	100	0	?	----
Pinto e Silva	1982	Campinas – São Paulo – Brasil	1828	< 20	4	532	0,74	20-29	6	1292	0,46	1,62	0,38-6,48
Rossiter e col.	1985	Zaire	5921	< 20	354	3827	8,46	20-29	46	1694	2,64	3,41	2,47-4,72
Khwaja e col.	1986	Damã - Arábia Saudita	188	< 17	1	93	1,06	20-29	0	94	0	?	----
Lippi e Segre	1988	São Paulo - Brasil	17593	10-19	14	3448	0,40	> 20	10	14121	0,07	5,73	2,4-13,88
Darzé	1989	Salvador - Brasil	4000	≤ 16	26	1974	1,3	20-25	9	1991	0,45	2,91	1,3-6,71
Maia Filho	1991	Jundiaí - Brasil	629	12-19	11	534	2,01	20-25	0	84	0	?	----
Sarkar e col.	1991	Calcutá – Índia	25142	< 20	230	4468	4,9	>20	181	20263	0,88	5,76	4,71-7,05
Boult e Cunningham	1995	Porto Elizabeth - África do Sul	300	13-19	18	157	10,28	20-30	11	114	8,8	1,19	0,51-2,81
Tay Kcont e col.	1999	Sullana - Peru	1894	10-19	12	935	1,26	20-34	5	942	0,52	2,42	0,72-7,88
Mejía	2000	Huancayo - Peru	423	< 19	5	108	4,8	19-30	2	308	0,6	7,13	1,21-53,8
Total Eclâmpsias	1956-2000	10 países	94445	--	704	18244	3,71	--	323	75174	0,42	8,98	7,85-10,28

Tabela 4 – Meta-análise dos trabalhos disponíveis apenas com DHEG e que realizam pareamento da paridade, comparando adolescentes e adultas. São Paulo, 2002

Autores	Ano	Local	n	Adolescentes				Adultas				OR	IC95%
				Idade	DHEG	Normais	Incid %	Idade	DHEG	Normais	Incid %		
Briggs e col.	1962	Los Angeles – EUA	306	≤ 16	6	195	2,98	> 21	6	99	5,7	0,51	0,14-1,83
Hassan e Falls	1964	Chicago – EUA	1913	12-15	14	145	8,8	22	5	73	6,4	1,41	0,45-4,68
Coetzee	1970	Johannesburg – África do Sul	400	≤ 16	57	143	28,5	21-22	27	173	13,5	2,55	1,49-4,39
Hay & Boyd	1973	Kingston – Jamaica	1982	≤ 16	19	207	8,4	> 16	172	1584	9,8	0,85	0,50-1,42
Duenhoelter e col.	1975	Dallas – Texas – EUA	942	≤ 15	165	306	35	19-25	120	351	25	1,58	1,18-2,11
Efiong & Banjoko	1975	Lagos – Nigéria	300	≤ 16	31	169	15,5	22	3	97	3	5,93	1,67-25,02
Rossiter e col.	1985	Zaire	5921	< 20	790	3391	18,89	20-29	234	1506	13,45	1,50	1,28-1,76
Khwaja e col.	1986	Damã - Arábia Saudita	188	< 17	3	91	3,2	20-29	5	89	5,3	0,59	0,11-2,93
Bradford e Giles	1989	Sidney - Austrália	228	≤ 17	9	112	8	?	1	39	2,5	3,13	0,38-68,14
Darzé	1989	Salvador - Brasil	4000	≤ 16	283	1717	14,1	20-25	222	1778	11,1	1,32	1,09-1,60
Brown e col.	1991	Lafayette, Louisiana – EUA	552	< 16	17	268	5,9	21-25	30	237	11,2	0,50	0,26-0,97
Creatsas e col.	1991	Atenas – Grécia	2112	13-19	5	417	1,2	20-35	56	1634	3,3	0,35	0,12-0,92
Maia Filho	1991	Jundiaí - Brasil	629	12-19	181	364	33,2	20-25	21	63	25	1,49	0,86-2,61
Konje e col.	1992	Hull - Inglaterra	2996	< 16	57	614	8,5	20-24	184	2141	7,9	1,08	0,78-1,49
Duque e Mesa	1993	Caldas - Colômbia	961	12-18	45	445	9,2	25-30	6	86	6,5	1,45	0,57-3,90
Total DHEG	com	Pareamento por Paridade	23430		1682	8584	16,38		1092	9950	9,88	1,79	1,64-1,94

2.2. O PRÉ-NATAL MULTIPROFISSIONAL

Pudemos perceber, ao examinar a literatura pertinente, que pouco a pouco os resultados vão melhorando, ao mesmo tempo em que um novo tipo de assistência pré-natal vai se consolidando nos diversos países, a começar pelos Estados Unidos e logo se espalhando pelos demais, inclusive no Brasil.

Estamos falando do pré-natal multiprofissional, que em língua inglesa se consagrou como *Comprehensive Prenatal Care*, termo esse que esclarece uma de suas principais características, que é justamente considerar a paciente em seu todo, levando em conta o condicionamento não só social como psicológico de sua individualidade.

Provavelmente, o conceito da reação global da criança, há muitos anos bem entendido e satisfatoriamente aplicado pelos pediatras, foi aos poucos se incorporando ao atendimento do adolescente e, com ele, foi-se obtendo resultados cada vez melhores. Certamente, se é verdade que o adulto facilmente se adapta às situações de desafio externo, conseguindo manter a estrutura emocional interna, o mesmo não se pode afirmar em relação ao adolescente, muito mais vulnerável às tensões do meio em que vive. Este tipo de reação diferenciada do adolescente foi aos poucos trazendo à reflexão dos profissionais de saúde que com ele labutavam a impressão de que várias áreas do conhecimento humano deveriam ser acionadas para bem abordar a complexidade de problemas que atingiam o paciente.

O benefício desta mudança de assistência é nítido. Tal aspecto foi adequadamente contemplado pela excelente meta-análise realizada por Scholl et al (1994). Neste ensaio, os autores avaliaram os diversos trabalhos da literatura, concluindo haver um risco relativo (R.R.) levemente aumentado para as gestantes adolescentes em relação às demais pacientes, principalmente em trabalhos concretizados há mais de 10 anos e em países em desenvolvimento, com os R.R. sumários de 1,16 (95% C.I.: 1,00-1,34) e de 1,12 (95% C.I.: 0,93-1,35),

respectivamente. Esse risco diminuía substancialmente quando se analisavam somente os trabalhos dos dez anos mais recentes, onde o R.R. sumário era de 0,84 (IC95%: 0,70-1,04). Ao analisar somente as gestantes < 16 anos em comparação com aquelas entre 35 e 39 anos, notou-se risco aumentado nos trabalhos mais antigos, com R.R. sumário de 1,26 (IC95%: 1,07-1,50), que não se repetia nos trabalhos mais recentes, onde o R.R. sumário era de 0,65 (IC95%: 0,49-0,86), similarmente ao que se percebeu quando o grupo analisado foi unicamente de nulíparas (R.R. sumário de 1,15 que passou para 0,71).

Entretanto, o dado mais importante desta análise se refere à comparação entre as pacientes pertencentes a algum programa de pré-natal especializado (*Comprehensive Program of Prenatal Care*) e aquelas que passaram pelo pré-natal tradicional. O achado foi idêntico em todos os trabalhos estudados e consistente com significativa diminuição no risco de desenvolver hipertensão induzida pela gestação na exposição a este tipo de programa multiprofissional, sendo o R.R. sumário de 0,59 (95% C.I.: 0,49-0,72). Adicionalmente, percebia-se que tal diminuição no risco não era afetada pela época do estudo, sendo semelhante em estudos novos e antigos. A partir deste dado, é possível a inferência de que a diminuição do risco vista nos trabalhos mais recentes teria relação com a ocorrência cada vez mais freqüente do *Comprehensive Prenatal Care* nas pacientes arroladas, o que poderia também ser verdade em relação aos países em desenvolvimento, onde a realização deste tipo de pré-natal ainda seria esporádica.

Os primeiros relatos deste tipo de assistência pré-natal surgiram ainda no final da década de 60, com Sarrel et al (1968), onde se discutia a possibilidade de um pré-natal diferenciado, em que o obstetra exerceria nova função, em igualdade de condições com outros profissionais.

Via de regra, tais projetos multiprofissionais começaram e se mantiveram nos primeiros anos a partir do empenho de enfermeiras (Grimm, 1973) e pediatras, envolvendo aos poucos os obstetras. A instalação desta nova mentalidade em hospitais universitários se deu inicialmente através do encaminhamento que o

médico obstetra fazia para outros profissionais, como a assistente social e a nutricionista (Ryan; Schneider, 1978), mas logo se percebeu que a construção de uma equipe que trabalhasse ao mesmo tempo com os vários aspectos da mesma paciente seria mais enriquecedor e saudável para a cliente em questão.

Weigley, já em 1975, defendia que o atendimento multidisciplinar das adolescentes, com aulas e suporte de orientação nutricional e de higiene seria o melhor caminho para se garantir melhor resultado em termos nutricionais.

Millar (1975) alertava para o fato de que certos problemas de saúde (gravidez, doenças sexualmente transmissíveis, aborto, drogas) começavam a surgir relacionados com o estilo de vida dos adolescentes e que tais questões não estavam sendo bem abordadas pelo sistema de saúde de então, a não ser em alguns locais, mas de forma fragmentada. Constatando que o adolescente procurava muito mais os serviços primários de prevenção do que os de nível terciário, propunha uma nova abordagem específica e multiprofissional destes jovens, que seria mais efetiva porque não teria as características assistenciais “curativas” que tanto assustavam o adolescente. Salientava também que nenhum esforço neste campo, ainda pouco estabelecido, seria desperdiçado, pois o bem estar de toda uma geração estaria em jogo.

Esta mesma situação sensibilizou médicos como a Dra. Dickens, que em 1973, junto com seus colegas (Dickens et al., 1973) apresentaram os resultados de 50 primigestas acompanhadas a partir de 1967 por programa multiprofissional de assistência pré-natal específico para adolescentes no Hospital da Universidade da Pennsylvania. A autora, também ela negra como 95% das pacientes, percebeu o drama daquelas jovens, atendidas por *staff* médico predominantemente branco, e em meio a gestantes que tinham a idade de suas mães. Resolveu então atendê-las à parte, nos dias de sábado (para que as pacientes não perdessem aulas), e contou com o auxílio de 3 enfermeiras, um pediatra, uma assistente social, um conselheiro escolar, um especialista em dinâmicas de grupo e três estudantes. Com tal time de assistência, conseguiu bons resultados sociais, com menor desistência e grande retorno à escola,

maior uso de anticoncepcionais e maior *follow-up* após o parto, com menor repetição da gravidez, sendo o número de complicações também baixo, mostrando-se mais favorável do que o pré-natal tradicional.

Dwyer (1974), ao descrever os resultados obstétricos de adolescentes atendidas em projeto provavelmente multiprofissional, com financiamento oficial do governo americano, comenta que os resultados só foram bons porque estas pacientes, de alto risco psicossocial, foram seguidas de perto através de um programa amplo e envolvente.

Youngs et al. (1977) descrevem os dados relativos a programa multiprofissional de assistência no *Johns Hopkins Hospital*, em Baltimore (EUA) entre os anos de 1973 e 1975. Neste programa as adolescentes contavam com a assistência no pré-natal de enfermeiras obstetrizes que as acompanhavam até o momento do parto, além de pediatras, psiquiatras, assistentes sociais e educadores. Tal programa possuía forte componente educativo, com administração de diversas aulas em pequenos grupos, sobre temas relacionados à sexualidade, gravidez e cuidados com o recém-nascido, dentre outros. Com tal estrutura, o grupo conseguiu ótimos resultados, apesar da grande maioria das pacientes ser economicamente desfavorecida, sendo a mãe das mesmas a mantenedora da família em 56% das vezes. Adicionalmente, tais adolescentes eram primigestas e solteiras em 92% e negras em 89% dos casos. Por outro lado, apesar de apenas 38% das pacientes iniciarem o pré-natal no 1º trimestre, 81% delas tiveram 7 ou mais consultas, retornando no pós-parto quase a totalidade do grupo (95%). O resultado perinatal e obstétrico no geral foi bom, sendo creditado à boa aderência das adolescentes ao programa.

Perkins et al apresentam em 1978 alguns resultados de trabalho multiprofissional iniciado em 1974 em Denver-Colorado, EUA. O atendimento pré-natal no assim chamado *Young Mothers Clinic* (YMC) se fazia com 2 enfermeiras em revezamento, inteiramente disponíveis para o acompanhamento do parto de todas as adolescentes, 1 enfermeira especializada em Saúde Pública, 1 nutricionista e 2

assistentes sociais, ficando a internação obstétrica a cargo do Departamento de Obstetrícia do *Colorado General Hospital* (CGH). Este tipo de atendimento proporcionou maior número de adolescentes começando o pré-natal no 1º trimestre, com maior número de consultas. Discute-se neste trabalho, com muita propriedade, os papéis desempenhados por cada um dos membros da equipe multiprofissional, que certamente estariam relacionados com o bom desempenho obstétrico relatado.

Através do tipo de atendimento referido por Ryan; Schneider (1978) em um serviço universitário do Tennessee, temos uma boa idéia de como a assistência pré-natal se modificou nesse final da década de 70. É descrito um novo tipo de pré-natal, com a possibilidade de atendimento específico por assistentes sociais e nutricionistas a partir do encaminhamento médico, e ainda de participação das adolescentes nas aulas de orientação geral fornecidas às adultas. Este começo de atenção multiprofissional foi o suficiente para melhorar os resultados obstétricos e também sensibilizar os autores do trabalho, que se impressionaram com a indiferença das adolescentes, que não reconheciam a situação vivida por elas como arriscada e até mesmo calamitosa em alguns casos. Tal constatação os fez preconizar a instalação cada vez maior de projetos de assistência pré-natal compreensiva e globalizante, para abordar adequadamente problemática que, de tão complexa, fugia ao controle estrito do médico.

Aos poucos, novos tipos alternativos de assistência são propostos. Berg et al (1979) apresentam um pré-natal específico em escolas, com benefícios evidentes no maior número de consultas realizadas e na idade mais precoce de início do pré-natal. Tais elementos provavelmente foram decisivos para a diminuição verificada nas complicações obstétricas, principalmente relacionadas ao baixo peso fetal.

O conjunto de evidências disponível nos vários trabalhos da literatura permite com que, em bom artigo de revisão sobre o assunto, Blum; Goldhagen (1981) estabelecessem, já no começo da década de 80, que os riscos médicos da gravidez na adolescência seriam significativamente diminuídos com a entrada precoce das

pacientes em programas de assistência pré-natal multiprofissional, preconizando este tipo de assistência para todas as adolescentes.

A década de 80 assiste grande reformulação dos principais serviços de Obstetrícia nos Estados Unidos, sendo tal mudança estimulada pelo próprio governo americano, convicto que estava do grande benefício envolvido. Entre 1981 e 1986 mais de 50 projetos de assistência multiprofissional foram financiados com dinheiro federal, cerca de 42 milhões de dólares (Elster et al, 1987), estabelecendo-se assim como uma estratégia de intervenção de amplitude nacional.

Assim, nas décadas de 80 e 90, estimulados por esses novos conceitos, avolumam-se trabalhos com resultados satisfatórios obtidos em programas especiais multiprofissionais de assistência pré-natal, dando conta não só de melhoria no peso do recém-nascido (Felice et al., 1981; Moore et al, 1986; Korenbrot et al, 1989), como também no índice de complicações obstétricas (Isberner; Wright, 1987; Hardy et al, 1987; Clark et al, 1986; Van Winter et al, 1997; Rabin et al, 1991), tendo também como subproduto altas taxas de retorno pós-parto (Stevens-Simons et al, 1994), com maior cobertura anticoncepcional e menores taxas de reincidência de gravidez, aspectos auspiciosos em termos de saúde pública.

Aos poucos, este padrão de atendimento extrapola as fronteiras americanas e ganha o mundo. Creatsas et al (1991), por exemplo, apresentam resultados encorajadores da assistência multiprofissional que começava a ser prestada na Grécia. Analisando o comportamento obstétrico de 422 adolescentes atendidas com este tipo de pré-natal, notam diminuição importante das taxas de hipertensão na gravidez, apesar de não ocorrer ainda a multidisciplinaridade presente nos EUA, transcorrendo o atendimento específico com psicóloga e assistente social, somente após o encaminhamento médico, quando fosse “necessário”.

No Brasil, vários serviços se organizam em moldes semelhantes, principalmente no final dos anos 80 e começo dos 90.

Viçosa descreve em 1993 os dez anos de um serviço multiprofissional em hospital universitário de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, relatando bons resultados após mais de 2.000 casos seguidos. Salienta as maiores dificuldades encontradas neste tipo de atendimento, reconhecendo três aspectos como os mais desafiantes para a equipe de saúde: o desamparo emocional da gestante adolescente, seu desconhecimento do corpo e dos fenômenos pelos quais ele passa, assim como o desconhecimento e falta de reflexão sobre os papéis a serem desempenhados no novo núcleo familiar que se forma. Acredita, outrossim, que a principal tarefa a ser cumprida pela equipe seria diminuir o nível de ansiedade e com isso dar condições para as jovens mães elaborarem, concomitantemente com seus companheiros, os novos papéis a serem desempenhados a partir do nascimento da criança.

Monteiro; Almeida (1994) realizando trabalho multiprofissional algo semelhante em unidade básica de saúde na periferia do Rio de Janeiro, obtêm excelentes resultados, com elevada taxa de partos normais e baixa incidência de complicações obstétricas e neonatais. Descrevem também (Monteiro et al, 1995) adequado número de consultas de pré-natal, grande taxa de retorno no pós-parto, com maiores índices de anticoncepção e diminuição na reincidência de gravidez, creditando todos esses bons resultados ao tipo de assistência prestada, com suporte afetivo e emocional e sempre atenta aos diversos aspectos da vida da paciente.

Kahhale, E. et al (1997b), por outro lado, reconhecem dificuldades neste tipo de atendimento e relatam-nas junto às diversas etapas pelas quais passou o programa integrado de assistência e educação à gestante adolescente (PIAEGA) do Hospital das Clínicas da FMUSP, desde sua implantação, em 1987. Elaborado como forma de responder assistencialmente à grande demanda de adolescentes do hospital, tendo já sido constatada alta incidência de complicações obstétricas nestas pacientes, sem o devido controle pré-natal (Mathias et al, 1985a,b), este serviço em um primeiro momento experimentou grande dificuldade em começar o trabalho de forma integrada, existindo diversas atuações fragmentadas e “acadêmicas” demais, que terminaram por dificultar a aderência das pacientes.

Num segundo momento, passou-se a utilizar mais a fisioterapia e o trabalho corporal nas atividades com as pacientes, com rodízio entre os vários profissionais na orientação, criando-se também espaço para a reunião semanal da equipe após o atendimento, que propiciou maior entrosamento entre eles, com espaço para a expressão das dificuldades emocionais vivenciadas. Na terceira etapa, as dinâmicas de grupo passaram a contar com todos os profissionais disponíveis para tanto, iniciando-se a também a realização sistemática de entrevista de cada profissional com a paciente, não só durante a gravidez, como também após o parto, com vistas a levantar a real da situação de saúde dessas pacientes. Num quarto momento, passou-se a dividir a dinâmica de grupo em 2 partes, com ênfase diferenciada de acordo com a época da gravidez em que a adolescente se encontrava, iniciando-se uma produção científica que iria auxiliar o programa no sentido de se estabelecer metas de atendimento de acordo com a realidade observada. Entretanto, em todos os momentos uma dificuldade foi sempre presente: a complexa integração dos diversos profissionais, com visões diferentes do atendimento e motivações também distintas.

Tal artigo posicionou de forma sistemática e coerente as dificuldades de implantação deste modelo de assistência no Brasil. A partir da introdução desta nova filosofia de atendimento, vários frutos já foram colhidos, e hoje se observa o reconhecimento de uma caminhada que começou há muitos anos atrás. Falar deste tipo de pré-natal e esquecer de serviços como aqueles desempenhados na Santa Casa de Misericórdia e no Hospital Maternidade Vila Nova Cachoeirinha, ambos em São Paulo, por exemplo, seria injusto. Estes e outros projetos multiprofissionais que existem já há vários anos, aprimoram uma visão cada vez mais atual de atendimento ao adolescente, trazendo resultados relevantes e promissores, que constatamos cada vez mais amiúde, nos congressos da especialidade.

2.3. EPIDEMIOLOGIA DA DHEG

Chesley, uma das pessoas que mais estudou a pré-eclâmpsia no mundo, sendo o responsável por décadas de atendimento a gestantes hipertensas no *Kings County and State University Hospital*, de Nova Iorque, marcou época com seu livro editado em 1978, sendo importante referência até os dias de hoje. No entanto, em 1984, volta a publicar novo material sobre questões epidemiológicas da DHEG, com dados mais atualizados. Neste artigo de revisão (Chesley, 1984) questiona de forma pessoal e única toda literatura pertinente ao tema da epidemiologia da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, reafirmando conceitos importantes neste tópico, sempre à luz de seus próprios dados.

Chesley nos chama a atenção de que, antes de entrar na discussão sobre epidemiologia da DHEG, devemos lembrar que nem todos pesquisadores trabalham com o mesmo critério diagnóstico para a pré-eclâmpsia. Assim, o Comitê Americano sobre o Bem-estar Materno definia pré-eclâmpsia em 1952 baseado unicamente no encontro de qualquer um dos três sinais: hipertensão proteinúria e edema, e até mesmo quando ocorresse um ganho de peso maior que 5 *pounds* por semana (2.268 g/sem). A classificação de Nelson, por sua vez, muito usada na comunidade britânica, aceitava simplesmente a presença de pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg em duas vezes, após a 27ª semana, ou o aumento progressivo da PA durante o trabalho de parto, ignorando o edema e a proteinúria.

Assim, ao examinarmos a literatura construída nas últimas décadas devemos sempre ter em mente tais diferenças de definição e classificação.

Zhang et al (1997) concorda com Chesley em relação a estas dificuldades e chama a atenção para as definições dos três principais grupos hoje no estudo da hipertensão na gravidez. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), por exemplo, define hipertensão como o aumento na PA Sistólica ≥ 30 mmHg ou da PA Diastólica ≥ 15 mmHg ou ainda na presença de PA = 140x90 em

duas oportunidades, com intervalo de 6 horas. Já a Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP) conceitua hipertensão como o encontro de PA Diastólica ≥ 110 mmHg em qualquer ocasião ou duas medidas consecutivas, com intervalo de 4 horas, ≥ 90 mmHg. Uma terceira escola, a de Oxford, chefiada por Redman e Jefferies, aceita como hipertensão qualquer aumento de 25 mmHg na PA diastólica, desde que a primeira medida no pré-natal fosse < 90 mmHg. Já em relação à proteinúria, o ACOG e a ISSHP definem igualmente como sendo a presença em urina de 24 horas de quantidade $\geq 0,3$ g ou, em amostra isolada, de pelo menos 30 mg/dl (1 + na fita), em duas ocasiões, afastadas entre si por 6 horas (para o ACOG) ou por 4 horas (para a ISSHP). Para o grupo de Oxford, bastaria o encontro de mais de 0,30 g de proteinúria em urina de 24 horas ou 1 + na fita. Pré-eclâmpsia seria então, para o ACOG, a presença de hipertensão + proteinúria ou edema, nos moldes acima descritos. A ISSHP, por sua vez, prefere o termo hipertensão proteinúrica ao invés de pré-eclâmpsia e não leva em conta o edema, enquanto Oxford adota o nome pré-eclâmpsia proteinúrica, onde haveria hipertensão + proteinúria pelos valores acima descritos.

Chesley defende que não deveríamos valorizar a hipertensão transitória, que pode ser apenas o aparecimento clínico de uma hipertensão essencial latente. Reforça esta idéia o fato de que a mulher já reconhecidamente hipertensa tem queda de 30 a 40 % nos níveis pressóricos durante o 2º trimestre, sendo possível o encontro de níveis de normotensão neste momento, apesar da existência da patologia. Cita trabalho de Berman, com 225 pacientes que tinham tido hipertensão em gestação prévia. As que não tinham tido proteinúria evoluíram com muito mais hipertensão crônica no seguimento do que aquelas que tinham tido a proteinúria. Metade das pacientes com hipertensão gestacional (também denominada na época de “rim de baixa reserva”) seguidas por Herrick e Tillman tornaram-se hipertensas crônicas em 7 anos, sendo que 55% da casuística ainda não tinha 40 anos de idade ao término do estudo, podendo aumentar ainda mais o contingente de hipertensas crônicas.

Por outro lado, embora a proteinúria seja sinal tardio, existindo 5 a 10% de pacientes que convulsionam mesmo sem este sinal, Chesley afirma que o diagnóstico

de pré-eclâmpsia sempre deveria ser questionado na ausência desta. E, para a análise dos trabalhos na literatura, salienta a necessidade de alguns parâmetros mínimos a serem respeitados na escolha da amostra. Que todas sejam nulíparas, de preferência abaixo dos 25 anos, com história confiável de normalidade cardio-vascular prévia ou no seguimento pós-parto, e presença de abundante proteinúria na evolução da doença. Tais cuidados diminuiriam a chance de erro diagnóstico, o qual entretanto sempre há de ocorrer, mesmo quando se trabalha com o padrão-ouro do diagnóstico, a biópsia renal.

Em relação a questão epidemiológica propriamente dita, Chesley (1984) faz um belo compêndio, apresentando de forma histórica as questões mais importantes sobre o assunto. Ele estabelece como sendo elementos reconhecidamente predisponentes à DHEG 8 fatores, a saber: nuliparidade, história familiar, gestação múltipla, diabetes mellitus, hipertensão arterial crônica, mola hidatiforme, hidropisia fetal e extremos de idade materna. Relata, por outro lado, 9 circunstâncias possivelmente associadas com a doença hipertensiva específica da gestação, ou pelo menos assim alegadas por alguns pesquisadores, as quais seriam: polidrâmnio, perfil antropométrico, raça, estado sócio-econômico, gravidez ilegítima (fora do casamento), urbanidade, feto do sexo masculino, malformações fetais e estação climática (fim do inverno e início da primavera).

Inicialmente, o fator predisponente mais relevante seria a nuliparidade, descrito já em 1694 por Mauriceau e confirmado por Hinselman no começo do século XX que, ao colecionar 6.498 casos de eclâmpsia com paridade conhecida, notou a participação de 74% de primigestas, as quais teriam um risco relativo de 8 vezes em relação às múltiparas. MacGillivray por sua vez registrava a diminuição de 2/3 na pré-eclâmpsia grave e de 1/3 na pré-eclâmpsia leve quando a paciente possuía um aborto na sua história obstétrica. Assim, a nuliparidade seria tão importante que poder-se-ia questionar o diagnóstico da doença em múltiparas, a menos que houvesse fatores predisponentes outros.

A maior contribuição de Chesley no entanto foi no tocante ao componente familiar da DHEG, pois ele teve a possibilidade de estudar 147 irmãs e 187 filhas de mulheres com eclâmpsia, encontrando grande número de casos da doença no decorrer dos anos, em número muito maior do que o esperado em grupo controle constituído por noras das mulheres-índice. Vinte e quatro anos após a primeira publicação, com o aumento no número de gestações familiarmente relacionadas, pode constatar a presença de 37% de DHEG nas irmãs e 26,2% nas filhas das mulheres eclâmpicas, que já somavam 248. Tais dados tornaram-se ainda mais impressionantes quando foram adicionalmente analisados por Cooper e Liston (1979), a notarem grande semelhança entre os números descritos por Chesley e as frequências calculadas levando-se em conta uma possível herança autossômica recessiva, fortalecendo assim ainda mais a hipótese genética. Embora outros autores forneçam evidências neste sentido, como Sutherland et al (1981) que encontraram 16% de pré-eclâmpsia nas mães de mulheres afetadas e apenas 4% nas sogras destas mesmas mulheres, ainda não pode firmar qual tipo de herança genética estaria envolvida, sendo bem provável uma herança poligênica com penetrância e manifestação variáveis.

A gestação múltipla seria outro fator de risco reconhecido, descrito inicialmente por Hamilton em 1775 (*apud* Chesley, 1984). Hinselmann descrevia 6,4% de gemelaridade na sua casuística de 7.748 mulheres eclâmpicas, com uma incidência 5,8 vezes maior do que a verificada nas gestantes em geral.

O Diabetes Mellitus tem sido associado à DHEG desde os primeiros relatos de Priscilla White, ao descrever 2 eclâmpsias em 15 gestantes com diabetes juvenil, em 1935. Outros relatos se seguiram, alguns conferindo taxas da moléstia hipertensiva em até 50% das gestantes diabéticas.

A hipertensão arterial crônica também apresenta-se como fator de risco, muito embora a forma clínica da pré-eclâmpsia superajuntada à hipertensão arterial crônica só tenha sido aceita oficialmente pelo Comitê Americano sobre o Bem-estar Materno em 1952.

O quadro clínico da pré-eclâmpsia tem sido descrito concomitantemente à presença de Mola Hidatiforme há mais de um século, sendo a primeira descrição feita por Malichecq em 1866. De tão comum a associação, chegou a ser confundida e descrita como um dos critérios diagnósticos da moléstia trofoblástica por Hitschmann em 1928, e até questionada como sendo realmente pré-eclâmpsia por outros. Entretanto Sanchez-Torres e Santamaria confirmaram a etiologia das convulsões ocorridas em 14 pacientes, ao encontrarem a lesão característica da DHEG nas biópsias renais de todas as mulheres estudadas, isto só depois de serem descritos mais de 60 casos na literatura de aparente eclâmpsia em mulheres com Mola. Hoje, aceita-se o diagnóstico de pré-eclâmpsia antes da 20ª semana de gravidez somente se houver concomitância com mola hidatiforme.

Ballantyne descrevia em 1892 a “Síndrome do Tríplice Edema”, onde o edema placentário e fetal também se apresentava na mãe, situação esta descrita por alguns como sendo de “Síndrome Espelho”. Posteriormente, observou-se que de fato o que acontecia era a isoimunização pelo fator Rh, com hidropisia fetal, e que tal diagnóstico aumentava o risco para pré-eclâmpsia, a qual tipicamente ocorria mais precocemente, sendo também mais grave. Curiosamente, a isoimunização Rh sem anasarca fetal não parece estar associada com maior incidência de DHEG.

Chesley se baseia em estudos de Lehmann, com 731.000 partos entre 1918 e 1927 na Dinamarca, para afirmar que as incidências de eclâmpsia e possivelmente também de pré-eclâmpsia estariam aumentadas nos extremos da idade reprodutiva, abaixo dos 20 anos e acima dos 35 anos. Frente a possibilidade deste risco se dever à maior proporção de primigestas nestas faixas etárias, principalmente as mais jovens, cita-se um segundo gráfico de distribuição, apenas com as primigestas, e que teria o mesmo padrão de frequências, demonstrando ser a idade um fator independente. Mesmo assim, Chesley considera que a maior incidência de eclâmpsia nas pacientes acima dos 35 anos estaria relacionada a maior taxa de hipertensão arterial crônica nesta faixa etária específica, com surgimento da pré-eclâmpsia superajuntada.

Em relação aos fatores possivelmente relacionados à DHEG, temos talvez algumas confusões metodológicas, sendo muitas vezes fatores que acompanham outros fatores independentes, como a paridade.

Um bom exemplo disso é o polihidrânio, associado à DHEG desde 1824, com as observações de Miquel, mas que hoje se sabe estar relacionado tanto com a gestação gemelar, como também com a hidropisia fetal e o diabetes, os quais, por si só já predis põem à doença.

Quanto ao perfil antropométrico da paciente, temos dois subtipos. Um, descrito por Denman, relata risco aumentado para mulheres frágeis, delicadas, altamente inteligentes e educadas, que moram nas cidades e que gostam de música. De outro lado, se descreve como de risco mulheres baixas, atarracadas, obesas e pletóricas. Rhodes encontrou maior índice ponderal pré-gravídico (fração: altura/raiz cúbica do peso) em 20 eclâmplicas, quando comparadas com gestantes normais, ou seja, que as primeiras eram mais magras. Chesley repetiu tal procedimento com 242 gestantes eclâmplicas de sua série e notou que as multíparas eram mais pesadas, com maiores razões peso/altura e menores índices ponderais, com apenas 8% das primigestas eclâmplicas sendo de sobrepeso, contra 28 a 36% das multíparas eclâmplicas. O mesmo se repetia na comparação com gestantes controle, normotensas, que eram sobrepeso em 21 a 30% das vezes, sendo a variação dependente do parâmetro usado. Assim sendo, notava-se que quanto mais esbelta e magra fosse a paciente, maior o risco para eclâmpsia, especialmente nas primigestas.

A maior parte dos trabalhos que lidaram com tais medidas antropométricas tinha grande contingente de multíparas em sua amostra. Não era surpreendente, portanto, que a maioria descrevesse a paciente de risco como sendo baixa e gorda. Provavelmente, o que se descreve aqui, em relação a tais medidas, é um grande componente de gestantes com pré-eclâmpsia superajuntada, sendo o perfil de tais pacientes bem semelhante ao da hipertensa arterial crônica. Lowe, analisando tais parâmetros de peso/altura em 1.096 primigestas com hipertensão no final da gravidez, encontrou o mesmo tipo de risco para as pacientes com sobrepeso; no

entanto, ao investigar somente as gestantes com proteinúria (as verdadeiras pacientes com pré-eclâmpsia), descobriu risco tanto maior quanto maior fosse o índice ponderal, ou seja, mais uma vez, quanto mais magra fosse a paciente.

Outro ponto controverso em relação ao risco para pré-eclâmpsia é a raça, sendo geralmente aceito que a mulher negra possuiria maior vulnerabilidade do que a branca, principalmente em pesquisas americanas. Chesley, no entanto, não encontrou diferença racial na distribuição das mulheres atendidas em seu hospital com diagnóstico de pré-eclâmpsia (por ele mesmo confirmado) em 3 décadas de atividade. Desta forma, acredita que o risco relatado na literatura seja proveniente de diagnósticos incorretos, uma vez que a incidência de hipertensão arterial crônica em negras é sabidamente mais do que o dobro daquele encontrado em brancas.

Entretanto, não afasta que possam ocorrer tais diferenças raciais e cita neste sentido 3 populações com grande contraste na distribuição dos casos. O primeiro exemplo é das ilhas Fuji, onde as nativas têm baixas taxas de DHEG, ao contrário das imigrantes indianas, que perfazem metade da população da ilha, mas que apresentam taxas altas da doença, compatíveis com aquelas encontradas em seu país de origem. O segundo exemplo é de Trinidad, onde as negras nativas apresentam 6,3% de pré-eclâmpsia e 0,6% de eclâmpsia, enquanto as imigrantes (*East Indian*) têm taxas de 14,6% e 2,7%, respectivamente. O último exemplo vem de Jerusalem, onde a mais baixa incidência pertence às judias nascidas na África e em Israel, com 1,6% de pré-eclâmpsia, ocorrendo incidência 2 vezes maior nas mulheres mulçumanas (3,4%) e nas judias nascidas no Iraque (3,3%). Uma crítica a ser considerada neste panorama é que a inserção social destes imigrantes seria mais precária do que a dos nativos, que estariam a princípio mais bem adaptados socialmente.

A questão sócio-econômica, por sua vez, não é consensual. Relatos mais antigos dão conta de maior risco para as pacientes favorecidas do ponto de vista sócio-econômico. Isto poderia estar relacionado com o fato de que só as pacientes mais abastadas teriam acesso ao médico no começo do século XX, sendo as

pacientes mais pobres atendidas quase que exclusivamente pelas enfermeiras (*midwives*), que certamente não descreviam, nem publicavam, os casos de pré-eclâmpsia que viessem a ocorrer sob seus cuidados. Tal situação persistiu assim até 1930, quando as mulheres empobrecidas começaram a ser reconhecidas como igualmente de risco, passando até os dias atuais, onde muitos acreditam em um possível maior risco para tais pacientes. Nelson enfraquece tal ponto de vista ao descrever os dados da cidade de Aberdeen, Escócia, onde encontrou a mesma distribuição de casos entre as 5 classes sociais estudadas.

Muitos têm descrito as mulheres solteiras ou com relações ilegítimas como tendo maior risco para a DHEG, e isto tem sido propalado desde 1831, quando Ryan afirmou tal assertiva. Lehmann, no entanto, demonstrou igual incidência da doença entre mulheres solteiras e casadas. Chesley acredita que tal situação seja um viés, mesmo porque a proporção de mulheres solteiras entre as primigestas é maior do que nas multíparas.

Alguns chegaram a descrever maior incidência de eclâmpsia entre as mulheres que viviam em cidades, na comparação com aquelas que viviam no campo. No entanto, a separação por paridade faz tal risco quase desaparecer. Certamente, há mais primigestas na cidade do que no ambiente rural, onde as mulheres geralmente têm mais filhos.

Alguns, como Büttner, observam um excesso de fetos masculinos em gestações que desenvolveram eclâmpsia. A tabulação dos trabalhos disponíveis até a década de 70 também demonstra maior taxa de fetos masculinos na população de mulheres afetadas. Entretanto, poucos autores se aventuram a tecer comentários nesta questão.

Gabelchoverus em 1596 foi o primeiro a imaginar que malformações fetais pudessem predispor ao que ele chamou de epilepsia de origem uterina. Miquel e outros autores também concordaram com esta possibilidade. Watteville descrevia uma taxa de 4,2% de malformações ocorrendo entre gestações com hipertensão,

contra 1% nas gestações de normotensas. Contrariamente, 6,2% das mulheres com malformação fetal apresentavam hipertensão, contra 3,0% naquelas sem acometimento fetal. Nelson, por outro lado, referia menor incidência de malformações entre as gestantes com pré-eclâmpsia do que a população geral. Aparentemente, a correlação, se existente, é fraca, e pode estar relacionada com idade materna avançada, em ambos os casos.

Davis e Harrar encontraram um pico de incidência a se repetir por vários anos na cidade de Nova Iorque, entre março e abril. Embora alguns considerem isto como indício de correlação com a estação climática ou com o fim do frio do inverno e começo da primavera, Chesley credits tal incremento de incidência a questões muito mais pragmáticas, como maior número de casamentos acontecendo em junho do ano precedente, com maior número de primigestas dando à luz em março, exatos nove meses após o evento de bodas.

Outras curiosidades colecionadas por Chesley incluem as opiniões de Sserdjukoff e Melnikoff de que as mulheres loiras seriam de risco para a DHEG, pois 15 das 16 eclâmpicas de sua amostra eram loiras; e de Dieckmann, que imputava maior risco para as gestantes de olhos azuis, porque encontrou maior prevalência de mulheres com esta coloração de íris nas pacientes com eclâmpsia por ele estudadas. Persianinov, por sua vez, observou que a incidência de “toxemia” aumentava com a diminuição nas horas de sono das gestantes, sendo de 3% nas mulheres que dormiam mais de 8 horas por noite, 38% nas que dormiam entre 7 e 8 horas e de 70% naquelas que dormiam menos do que 7 horas, afirmando portanto que o pouco sono seria fator de risco para a doença hipertensiva da gravidez.

Tal preâmbulo histórico é de vital importância para entendermos os caminhos da epidemiologia aplicada à Obstetrícia, e especialmente no tocante ao estudo da DHEG. Assim entendemos porque tantos pesquisadores entre nós deixam de confiar nos possíveis sinais que a epidemiologia pode nos demonstrar. O estudo da ocorrência e da distribuição das doenças tem sido realmente muito confuso no que concerne à DHEG. Entretanto, isso certamente não ocorreu por causa da ciência

em si, mas certamente pela falta de consenso no diagnóstico final a ser investigado e na sobreposição entre variáveis e fatores predisponentes afins. Apesar disso, temos conseguido nos últimos anos melhores pesquisas, alicerçadas a técnicas metodológicas de análise multi-variada que, associadas a consenso diagnóstico cada vez maior, pode perceber viezes antes ocultos de associações entre variáveis, que mascaravam o real peso das variáveis de interesse.

Passamos, portanto, a descrever mais pormenorizadamente tais pesquisas, não só mais modernas como também melhor executadas, tecnicamente falando.

Eskenazi et al (1991) selecionaram 263 mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia (códigos 642.5 e 642.6 do CID-9ª edição) do total de partos ocorridos entre 1984 e 1985 de diversos hospitais californianos unidos por protocolo conjunto de assistência (*Northern California Kaiser Permanente Medical Center*), assim como 260 controles sem qualquer diagnóstico de doença hipertensiva na gravidez, pareados por hospital e ano do parto. Adicionalmente, essas pacientes passaram por critérios mais rígidos de seleção, que incluíam PA medida antes da 20ª semana de gravidez, proteinúria e PA verificadas no diagnóstico por pelo menos 2 vezes e ausência de história prévia de hipertensão e diabetes. Com tais critérios de estudo, várias pacientes foram excluídas, restando 139 casos (105 nulíparas e 34 multíparas) e 132 controles (52 nulíparas e 80 multíparas), que se submeteram a análise estatística.

Inicialmente, na análise univariada, foram notados como fatores associados a risco de pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia os seguintes: história prévia de “toxemia” [OR=5,95 (IC95%: 1,72-30,03)], nuliparidade [OR=4,75 (IC95%: 2,82-8,00)], raça negra [OR=2,57 (IC95%: 1,14-5,82)], primigestação [OR=2,19 (IC95%: 1,31-3,67)], estar trabalhando durante a gravidez [OR=2,17 (IC95%: 1,25-3,85)], mulher solteira, sem coabitar com o pai da criança [OR=2,08 (IC95%: 1,12-3,85)] e história familiar de hipertensão [OR=1,72 (IC95%: 1,03-2,87)].

Merecem citação como fatores de risco, embora não tenham alcançado significância estatística os seguintes fatores: idade materna ≤ 20 anos [OR=1,83 (IC95%: 0,81-4,12)], IMC pré-gravídico $> 25,8$ [OR=1,92 (IC95%: 0,97-3,85)] e ganho de peso até a 20ª semana ≥ 5.340 g [OR=1,56 (IC95%: 0,92-2,63)]. Foram associados com diminuição no risco os seguintes fatores: IMC pré-gravídico $< 18,9$ [OR=0,32 (IC95%: 0,11-0,93)], ter consumido bebidas alcóolicas durante a gravidez [OR=0,55 (IC95%: 0,30-0,99)], tabagismo durante a gravidez [OR=0,50 (IC95%: 0,24-1,03)], início do pré-natal após a 13ª semana de gravidez [OR=0,81 (IC95%: 0,47-1,36)], sendo os dois últimos fatores sem significância estatística.

Interessante deste estudo de Eskenazi et al foi a diferença observada entre o antecedente de aborto espontâneo e o “terapêutico”. O primeiro tipo de abortamento estava associado com diminuição no risco para DHEG [OR=0,48 (IC95%: 0,24-0,95)], enquanto o segundo se associou a aumento no risco [OR=2,16 (IC95%: 1,18-3,96)], ambos os índices com significância estatística. No entanto, os autores ficam nos devendo uma definição mais apurada do que seja aborto “terapêutico”. Seriam os casos em que estaria envolvido risco de vida materno? Ou seriam casos em que a mãe voluntariamente desejou a interrupção da gravidez por dificuldades sociais? A resposta seria necessária para propiciar adequado raciocínio sobre fato epidemiológico tão singular, mesmo porque os autores deixam a desejar na discussão de seus dados, apenas apontando para possível explicação pela constatação de que os abortos terapêuticos se faziam mais prematuramente, em menores idades gestacionais, o que poderia justificar o menor risco daquelas que se expuseram por menos tempo a antígenos trofoblásticos fetais.

Entretanto, quando se passou à análise multivariada, o cenário de correlações mudou um pouco, restando como fatores de risco independentes os seguintes: história prévia de pré-eclâmpsia [OR=10,8 (IC95%: 1,2-29,1)], nuliparidade [OR=5,4 (IC95%: 2,8-10,3)], obesidade pelo IMC pré-gravídico [OR=2,7 (IC95%: 1,2-6,2)], trabalho durante a gravidez [OR=2,1 (IC95%: 1,1-4,4)], além dos não significativos raça negra [OR=2,5 (IC95%: 0,97-6,4)] e história familiar de hipertensão [OR=1,7 (IC95%: 0,92-3,2)]. Como fatores de proteção restariam:

história de aborto espontâneo [OR=0,31 (0,13-0,74)], baixo IMC pré-gravídico [OR=0,43 (IC95%: 0,13-1,40)] e tabagismo [OR=0,45 (IC95%: 0,18-1,1)], sendo apenas o primeiro significativo do ponto de vista estatístico.

Adicionalmente, os autores analisaram, com a abordagem multivariada, possíveis associações de fatores. Assim, notaram risco muito maior nas negras nulíparas [OR=12,3 (IC95%: 1,6-100,8)] do que nas negras multíparas [OR=0,68 (IC95%: 0,13-3,5)], comparativamente com as brancas nulíparas e multíparas, o que confirma a raça negra no sentido de possuir real risco para a DHEG, risco este não subordinado a outras formas de hipertensão, mais comuns nas multíparas. Também analisaram a associação da multiparidade com o aborto espontâneo e puderam notar que a multípara com este tipo de abortamento era muito menos susceptível à pré-eclâmpsia [OR=0,09 (IC95%:0,02-0,48)] do que a nulípara [OR=0,89 (IC95%:0,20-3,9)], o que reforça a idéia da exposição aos antígenos fetais.

Vale a pena salientar que, neste trabalho, a idade só pareceu ter associação com a moléstia hipertensiva na análise univariada. Quando se fez a análise multivariada, percebeu-se que aquele fator de risco seria dependente de outros muito mais significativos, como a nuliparidade e possivelmente a cor negra.

Já Savitz; Zhang (1992) estudando os dados de saúde do estado americano da Carolina do Norte, entre 1988 e 1989, encontraram correlação da doença hipertensiva não só com a nuliparidade, mas também com a idade materna avançada e com a gestação múltipla. Usando o modelo multivariado, encontraram também riscos semelhantes de desenvolver a doença entre brancas e negras, contrariando não só o trabalho precedente como vários outros. Mas, por outro lado, notava franca diminuição do risco para DHEG na exposição ao fumo, confirmando uma série de outros estudos.

Herrera et al (1995) estudando prospectivamente 1.076 gestantes atendidas em centros de saúde da Argentina, Colômbia e Honduras, procurou analisar possível risco biopsicossocial através de questionário previamente desenvolvido para este fim,

relacionando tal risco com o desenvolvimento de distúrbios hipertensivos na gravidez (hipertensão gestacional sem proteinúria e pré-eclâmpsia com proteinúria $> 0,5\text{g/l}$). O risco psicossocial foi verificado a partir da avaliação da ansiedade da paciente, assim como da estrutura de suporte familiar, ganhando pontos quando a ansiedade fosse grande ou quando o suporte familiar fosse deficiente. Elementos médicos desta avaliação de risco incluíam idade < 16 anos ou > 35 anos, antecedentes de: hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, abortos, mortalidade perinatal, macrosomia ou baixo peso fetais, assim como a presença na atual gravidez de: doença renal crônica, diabetes mellitus ou gestacional, polidrâmnio, gestação múltipla e isoimunização; como podemos notar com muitos dos fatores de risco para pré-eclâmpsia consagrados por outros autores. Seguindo esta escala, identificaram 268 gestantes (24,6%) expostas a alto risco biopsicossocial, das quais 196 apresentavam apenas risco biomédico. Um total de 52 gestantes com risco biopsicossocial alto tornaram-se hipertensas, das quais 30 com risco apenas biomédico. Assim, o alto risco biopsicossocial conferia um risco relativo de 8,5 (IC95%: 4,5-15,9), enquanto apenas o risco biomédico fornecia RR de 3,07 (IC95%: 1,96-4,82). Comentam os autores que este risco relativo encontrado é maior do que aquele relacionado a todos os outros métodos de predição da pré-eclâmpsia disponíveis na literatura e que, aparentemente, poderia auxiliar na identificação de grupos de risco de forma mais eficaz do que até então se fazia.

Mittendorf et al (1996) realizaram semelhante análise multivariada a partir dos dados de entrevista feita em 386 puérperas com pré-eclâmpsia e outras 2.355 sem quaisquer intercorrências durante a gravidez e parto e que serviram como controle, ambos os grupos atendidos para o parto no *Boston Hospital for Women*, entre 1977 e 1980. Na análise univariada despontaram como prováveis fatores de risco a primiparidade (OR=3,3), a idade materna > 34 anos (OR=2,5), IMC pré-gravídico > 30 (OR=2,2), a exposição intra-uterina ao Dietilestrol (DES) (OR=2,1), a escolaridade materna $< high\ school$ (ensino médio brasileiro) (OR=2,0), o ganho de peso durante a gravidez $> 13,5$ Kg (OR=2,0), o início tardio do pré-natal (OR=1,9), o estado civil não casada (OR=1,9), a presença de infecção urinária (OR=1,8), a raça negra (OR=1,7), internação pelo Medicaid (análogo ao INSS ou SUS brasileiro)

(OR=1,7), o trabalho durante a gravidez (OR=1,4) e sexo fetal masculino (OR=1,2). De todos estes fatores, restaram como significativos após a análise multivariada os seguintes: primiparidade (OR=3,8), IMC pré-gravídico > 30 (OR=2,7), exposição ao DES (OR=2,4), nível educacional < *high school* (OR=2,0), presença de infecção urinária (OR=1,6), raça negra (OR=1,5) e tabagismo durante a gravidez, este funcionando como fator protetor (OR=0,6). Outros fatores apresentaram significância estatística limítrofe, com o intervalo de confiança chegando até o 1, são eles: o pré-natal de início tardio, após o 1º trimestre (OR=1,4) e sexo fetal masculino (OR=1,3). Ressalta-se que tanto a idade materna avançada, acima dos 34 anos [(OR=1,4 (IC95%: 0,9-2,2))] como a precoce, abaixo dos 19 anos [OR=1,2 (IC95%: 0,7-1,8)] não atingiram importância estatística na análise multivariada, sendo possível uma prévia associação espúria com outras variáveis que seriam mais relevantes para o desenvolvimento da doença. Adicionalmente, os autores observaram um risco relativo maior do que 5 vezes quando a infecção urinária ocorria em primigestas.

Apesar da importância desta análise, devemos frisar que os critérios utilizados para o diagnóstico de pré-eclâmpsia não foram apresentados e os próprios autores confessam ser “difícil estar absolutamente confiante sobre a precisa associação entre uma exposição e o resultado, por causa de dificuldades na classificação e a presença de vários *bias*”. Além disso, a infecção urinária tinha definição muito ampla (bacteriúria assintomática, cistite ou pielonefrite) e mesmo sendo verdadeira tal associação com a pré-eclâmpsia, ela não representa necessariamente uma relação de causa-efeito.

Zhang et al (1997) concretizam outro excelente artigo de revisão sobre a epidemiologia da pré-eclâmpsia, analisando novos pontos de vista e dando um passo além do marcante trabalho de Chesley. No tocante à história familiar, reiteram o fato bem aceito de que familiares como mães, filhas, irmãs e netas possuem risco 2 a 5 vezes maior do que a população em geral (geralmente analisada através das sogras e noras, mas também de mulheres controle) em relação ao desenvolvimento de DHEG. Porém chamam a atenção para o fato de que a hipertensão induzida pela gestação

(HIG), principalmente em sua forma não proteinúrica, possa estar relacionada com a hipertensão arterial crônica que, por si só, já apresenta componente familiar muito bem estabelecido. Não obstante, acreditam numa herança poligênica para a DHEG, existindo consistentes evidências de ligação da HIG com antígenos leucocitários de histocompatibilidade (HLA) subtipos A, B, C ou D. De mais a mais, surgem certas indicações de herança gênica no sentido da deficiência de algumas enzimas relacionadas com a homeostase da pressão arterial, como a Glutathione peroxidase e a Superóxido dismutase, importantes enzimas anti-oxidantes que, quando apresentassem atividade diminuída, talvez por síntese geneticamente definida de isoenzimas menos potentes, poderiam levar à hipertensão arterial.

Neste sentido, estuda-se também o gene do angiotensinogênio, o qual sabidamente tem muitas variantes polimórficas, sendo uma das variantes mais comuns aquela denominada M235T (com substituição da metionina pela tirosina), que aparentemente estaria relacionada com a hipertensão arterial sistêmica e que alguns já começam a encontrar mais freqüentemente nas pacientes com pré-eclâmpsia do que nas gestantes normotensas.

No campo imunológico, existem vários aspectos epidemiológicos a serem considerados. Ao examinarem os trabalhos presentes na literatura que estabelecem relação negativa entre o tempo de coabitação sexual e o número de coitos não protegidos pré-concepcionais e a incidência de pré-eclâmpsia, creditam tal achado a questões imunológicas relevantes, onde coito não protegido inocularia material antigênico paterno na mulher e que a resposta imunológica materna poderia resultar em certa tolerância imunológica que ajudaria a mulher a aceitar o elemento alográfico fetal, talvez através de um aumento nos anticorpos bloqueadores, sabidamente relacionados com a invasão trofoblástica. Entretanto, a evidência epidemiológica é limitada e o possível mecanismo biológico, embora plausível, ainda é pouco entendido.

Sendo fato constatado de que a nuliparidade aumenta o risco de pré-eclâmpsia em até 5 vezes, parece que tal risco estaria relacionado à primeira

exposição materna ao vilo coriônico, especificamente o trofoblasto, que é de origem fetal. Assim, seria de se pensar que a exposição a abortos espontâneos ou induzidos também diminuiria a incidência da doença. No entanto, este dado não é consistente na literatura e há aqueles que não notam tal efeito protetor do abortamento. Por outro lado, cada vez mais trabalhos surgem sugerindo que a troca de paternidade poderia estar relacionada com aumento no risco para pré-eclâmpsia. Feeney; Scott (1980), por exemplo, encontram 28% de troca de parceiro sexual (por exemplo, divórcio) nas pacientes com pré-eclâmpsia, enquanto apenas 6,4% das gestantes normotensas apresentavam tal dado. Ikedife (1980) também relata que, das 46 multíparas com eclâmpsia por ele estudadas, 34 reportavam novo parceiro sexual na presente gravidez.

A inseminação artificial com doador masculino resulta em substancial aumento na pré-eclâmpsia, assim como a doação de oócito, muito embora a idade avançada de algumas destas pacientes e a maior frequência de gemelaridade não tenham sido variáveis bem controladas na maioria dos estudos. Porém analisando somente as pacientes com gestações de feto único, pode-se notar um risco quase 2 vezes maior [RR=1,9 (IC95%: 1,5-2,3)] nas gestações assistidas em comparação com as espontâneas para o evento hipertensão na gravidez. Além do mais, não existem estudos disponíveis que examinem a gravidez assistida apenas com a inseminação dos próprios gametas do casal.

Diversos trabalhos também analisam a presença de anticorpos antifosfolípides na pré-eclâmpsia, sendo os mais comuns a anti-cardiolipina e o anti-coagulante lúpico. Zhang et al (1997) reviram os 11 trabalhos disponíveis até aquele momento e concluíram por haver risco relativo próximo a 2 vezes [OR=2,0 (IC95%: 1,4-2,9)] da mulher com tais anticorpos positivos em seu sangue periférico vir a desenvolver HIG. Embora o mecanismo biológico subjacente a esta associação ainda seja desconhecido, o surgimento de HIG nestas gestações pode estar relacionado com lesões renais trombóticas subclínicas, além de uma possível vasculopatia das artérias espiraladas, com desenvolvimento de infartos placentários.

Em relação aos fatores fisiológicos, os autores comentam o risco 2 a 4 vezes maior nas mulheres acima dos 35 anos. Se bem que tal risco possa ser explicado em parte por certa confusão diagnóstica quanto a uma hipertensão arterial crônica latente, ainda assim há a possibilidade de se explicar este risco através da substituição do músculo liso dos vasos sanguíneos uterinos por colágeno, na medida em que a idade avança. O estudo de Naeye (1983) neste sentido é fundamental. Ele descreveu a presença de lesões escleróticas em 11% dos vasos miometriais de mulheres entre 17 e 19 anos, taxa esta que subia para 37% nas de 20-29 anos e para 61% nas de 30-39 anos, atingindo a impressionante cifra de 83% nas acima de 39 anos. A frequência de tais alterações não se modificou com o pareamento por paridade e pode, deste modo, realmente diminuir a irrigação da decídua destas mulheres, vindo a causar hipóxia e, com ela, o desencadeamento do processo patológico da pré-eclâmpsia.

Muitos trabalhos documentam o maior risco das mulheres obesas em desenvolver hipertensão gestacional e até mesmo pré-eclâmpsia. Sibai et al (1995), por exemplo, ao estudarem uma grande amostra de mulheres americanas, descrevem um risco relativo de 2,7 para aquelas com IMC pré-gravídico > 25,8 em relação àquelas com IMC entre 18,9 e 25,8. Esta alta incidência poderia estar relacionada a maior prevalência de hipertensão arterial crônica nestas mulheres, ou mesmo estar ligado ao artifício técnico de um manguito inadequado para uma maior circunferência braquial, mas também se pode supor que o elevado débito cardíaco basal destas pacientes, quando adicionalmente sobrecarregado pelas alterações hemodinâmicas associadas à gravidez, pode exceder a capacidade de vasodilatação. Como resultado, tais mulheres podem desenvolver hipertensão tentando sustentar o alto fluxo sanguíneo, desencadeando no entanto fenômenos de lesão endotelial. Por outro lado, também podemos imaginar que a hiperlipidemia, tão freqüente nos obesos em geral, poderia contribuir para a produção de peróxidos lipídicos a nível endotelial, aumentando ainda mais a disfunção destas células.

Quanto aos fatores ambientais, Zhang et al (1997) avaliam 4 tipos de relacionamentos epidemiológicos: o fumo, a alta altitude, o *stress* da atividade física e a suplementação alimentar.

Quanto ao fumo, salientam que haveria mais de doze trabalhos na literatura que avaliam a associação do tabagismo com a DHEG e a conclusão que se pode tirar desses trabalhos todos é que realmente o fumo diminui o risco para a pré-eclâmpsia, inclusive com características dose-resposta. A razão disto ainda seria obscura. Sabe-se que o tiocianato presente no fumo tem um efeito hipotensor e uma pesquisa descreveu a inibição da produção de tromboxano fetal pela nicotina. Mas, por outro lado, vários ensaios demonstram que a nicotina reduz a produção de prostaciclina, além do fumo aumentar o nível de radicais livres de oxigênio, causando lesão oxidativa dos tecidos. Contudo, trabalhos prévios têm demonstrado que o fumo induz enzimas xenobióticas no fígado e na placenta, tal como o citocromo P-450. Assim, poderíamos imaginar que o tabagismo, aumentando o nível de tais enzimas, poderia dar conta de metabolizar certas “toxinas” mais rapidamente. Além disso, sabe-se também que o óxido nítrico é sintetizado a partir da participação de uma enzima (a óxido nítrico sintetase) que possui muitas características em comum com a citocromo P-450 redutase, podendo ser também induzida pela estimulação física. Desta forma, o fumo poderia estimular a atividade da óxido nítrico sintetase e, assim, diminuir o risco de pré-eclâmpsia, aumento os níveis de óxido nítrico. Entretanto, tais hipóteses ainda necessitam de experimentação adicional.

Alguns estudos relatam aumento na incidência de HIG em populações vivendo em altas altitudes. No Colorado, por exemplo, mulheres vivendo a 1.600 m, 2.410 m e a 3.100 m acima do nível do mar tem HIG em 2,9%, 4,3% e 12,0%, respectivamente. Tais estudos também descobriram que as mulheres que vivem em altas altitudes têm um menor volume sanguíneo e que a saturação de oxigênio era inversamente relacionada com a pressão arterial média. Tais achados parecem colaborar com a idéia de que a pré-eclâmpsia estaria relacionada com certo grau de hipoxia placentária.

No tocante ao *stress* do trabalho e da atividade física, algumas pesquisas nos últimos anos têm se dedicado a estudar este tema. Klebanoff et al (1990), por exemplo, realizaram nos Estados Unidos um grande inquérito com 989 mulheres

médicas que se tornaram grávidas durante a residência, comparando-as a 1.238 esposas de médicos residentes, que também engravidaram na mesma época. As médicas residentes apresentaram a incidência de 8,8% de pré-eclâmpsia, contra 3,5% das esposas dos médicos residentes. Este aumento no risco para pré-eclâmpsia poderia ser creditado a maior vigilância desempenhada com as médicas, mas também pode estar relacionado com o meio ambiente estressante e o trabalho cansativo que estas mulheres exercem. Afinal, outros quatro estudos caso-controle demonstram também que trabalhos envolvendo esforço físico ou empregos emocionalmente estressantes estão relacionados com risco aumentado para HIG.

Além do mais, há relatos de que atividades de lazer estariam associadas com menor risco de pré-eclâmpsia [RR=0,67 (IC95%: 0,46-0,96)], assim como menor incidência de pré-eclâmpsia em mulheres atletas (2,2%) do que nas não atletas (4,4%).

Após esta boa revisão sistemática de novos conceitos em epidemiologia da pré-eclâmpsia, temos que considerar aquele que talvez seja o melhor trabalho epidemiológico latino-americano dos últimos anos. Conde-Agudelo; Belizán (2000) realizam este trabalho através da análise dos dados computados pelo Centro Latino-americano de Perinatologia (CLAP) com 878.680 gestações, de 18 países, entre 1985 e 1997. Apresentam critérios diagnósticos claros, com tabulação dos casos de pré-eclâmpsia pelo código O14 e de eclâmpsia pelo código O15 do CID-10ª edição, seguindo os critérios da ISSHP para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Na análise univariada inicial, notam risco aumentado para a DHEG com os seguintes fatores: hipertensão arterial crônica (RR=4,45), diabetes gestacional (RR=2,97), gestação gemelar (RR=2,16), IMC > 29 (RR=1,99), nuliparidade (RR=1,88), escolaridade secundária (RR=1,72), idade materna ≥ 35 anos (RR=1,70), IMC entre 19,8 e 26 (RR=1,48), idade materna ≤ 16 anos (RR=1,16), idade gestacional ao início do pré-natal ≥ 27 semanas (RR=1,14), paciente separada do pai da criança (RR=1,11), paciente Rh positivo (RR=1,04) e sexo fetal masculino (RR=1,02). Em relação aos fatores protetores, encontraram: fumo ≥ 10 cigarros/dia (RR=0,39), IMC < 19,8

(RR=0,72), fumo entre 1 e 9 cigarros/dia (RR=0,73), ausência de aborto prévio (RR=0,93) e altura materna ≥ 162 cm (RR=0,97).

No entanto, após a análise multivariada, continuaram presentes como fatores de risco apenas os seguintes: IMC > 29 (RR=2,81), nuliparidade (RR=2,38), gestação gemelar (RR=2,10), hipertensão arterial crônica (RR=1,99), diabetes gestacional (RR=1,93), idade materna ≥ 35 anos (RR=1,67), IMC entre 26,1 e 29 (RR=1,57), malformação fetal (RR=1,26) e paciente separada do pai da criança (RR=1,21). Os fatores protetores seriam: fumo ≥ 10 cigarros/dia (RR=0,39), IMC $< 19,8$ (RR=0,57) e fumo entre 1 e 9 cigarros/dia (0,79). Todavia, os demais fatores tinham perdido a significância estatística.

Além disso, ao compararem as nulíparas com as múltiparas, puderam observar a manutenção da tendência e da significância do risco em todos os parâmetros, exceto a idade materna ≥ 35 anos, que só apresentou risco significativo nas múltiparas, não apresentando risco significativo se a paciente fosse primigesta. Os autores explicam este risco pela idade por uma possível isquemia placentária secundária ao aumento das lesões escleróticas nas artérias miometriais dessas mulheres mais idosas. Por outro lado, o risco verificado entre as mulheres solteiras, que não viviam com o pai da criança perdeu sua significância quando estudou-se em separado as nulíparas e as múltiparas, possivelmente porque este seja um fator relacionado com a paridade, mais do que com algum aspecto emocional.

Um dos dados mais importantes deste estudo realizado pelo CLAP vem a ser o risco imputado às malformações fetais. Por causa de sua baixa incidência populacional, esta correlação era apenas suspeitada e nunca confirmada. Em decorrência do grande número de casos envolvidos na amostra, finalmente este fato pode ser comprovado com significância estatística.

Após ensaio tão significativo do ponto de vista populacional, qualquer outro pode parecer insuficiente. Entretanto, González et al (2000) realizaram interessante estudo caso-controle prospectivo com 300 puérperas hospitalares, 150 com

diagnóstico de pré-eclâmpsia por critérios do Instituto Mexicano de Seguro Social (que incluía hipertensão e proteinúria > 300 mg/l) e 150 sem quaisquer complicações na gestação. Inicialmente fizeram uma análise univariada.

Neste tipo de análise, em relação às características sócio-demográficas, notaram uma tendência de diminuição de risco nas com algum estudo em relação às analfabetas (OR = 0,2), assim como risco aumentado para as que estiveram empregadas e trabalhando durante a gravidez [OR=1,81 (IC95%: 1,02-3,23)]. As gestantes solteiras pareciam ter risco elevado, mas sem significado estatístico [OR=2,31 (0,62-10,31)]. Quanto aos dados médicos, observaram grande e expressivo risco naquelas com história pessoal prévia de pré-eclâmpsia-eclâmpsia, antecedente este presente em 20% dos casos e apenas 1,35 dos controles, com OR=18,5 (IC95%: 4,51-161,7). As que tinham antecedente familiar para DHEG também apresentaram nítido risco para a doença, com OR=2,98 (1,26-7,22), com maior risco para o antecedente materno (OR=3,79) do que o relacionado com a irmã (OR=2,65). Adicionalmente, as primigestas tiveram maior participação nos casos (52%) do que nos controles (34%), apresentando um OR = 2,17 (IC95%: 1,29-3,66). A gemelaridade, como era de se esperar, teve uma tendência de associação com o surgimento de pré-eclâmpsia, com OR = 4,08 (IC95%: 0,42-20,2). O índice de massa corpórea > 25,8 também se associou com a doença, só que de forma significativa, com risco de quase 2 vezes [OR=1,98 (IC95%: 1,14-3,46)]. Os resultados em relação ao tabagismo foram os mais conflitantes, talvez por causa da baixa frequência e pequeno número de casos. Houve aparente diminuição no risco para pré-eclâmpsia naquelas que fumaram durante a gravidez (OR=0,36), mas ocorreu aumento do risco nas que tinham fumado no último ano (OR=6,8).

Porém na análise multivariada apenas 5 fatores sobressaíram. O antecedente pessoal ganhou maior distinção, com OR=23,7. A seguir, surgiam com significância o antecedente de aborto (OR=5,5), o antecedente familiar de pré-eclâmpsia (OR=1,62), o IMC elevado (OR=1,60) e a multiparidade (Gesta 3-4), este com diminuição no risco (OR=0,43).

Tal estudo mexicano, um dos com menor casuística dentre os deste tipo presentes na literatura, também é um dos poucos a demonstrar aumento de risco para duas situações clássicas de proteção para a DHEG, que são o fumo e o abortamento prévio, perdendo assim muito de sua coerência.

López-Jaramillo et al (2001), mais recentemente, fazem excelente artigo de revisão, procurando maior compatibilidade entre a epidemiologia e a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, chamando a atenção principalmente para os aspectos nutricionais e infecciosos, que estariam correlacionados com a pré-eclâmpsia através da teoria dos radicais livres de oxigênio que, quando elevados, poderiam desencadear lesão e disfunção endotelial. A associação com a pré-eclâmpsia assim poderia ter sua explicação, pois se sabe que infecções subclínicas crônicas podem elevar os níveis de citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) os quais estão envolvidos com a ativação da NAD(P)H oxidase e, desta forma, patrocinar a produção e liberação de radicais livres de oxigênio como o $O_2^{\cdot -}$ e o peróxido de hidrogênio. A suplementação de Cálcio entraria na manutenção da calcemia da paciente, que teria papel fundamental na produção de NO endotelial, mantendo assim a vasodilatação fisiológica da gravidez.

Para justificar tais considerações fisiopatológicas, apresentam seus próprios resultados, com a implementação de um programa que avalia o risco biopsicossocial e presta assistência pré-natal diferenciada, de acordo com esta avaliação. Além de identificar pacientes de alto risco para pré-eclâmpsia, realiza intervenções nutricionais e trata todas infecções cervico-vaginais e urinárias assintomáticas, conseguindo assim reduzir a morbidade materna e neonatal, nos 129 centros de saúde colombianos envolvidos no programa. De um total de 15.354 gestações arroladas, 1.443 (9,4%) eram de alto risco e receberam suplementação nutricional com Cálcio e ácido linoléico. Bacteriúria assintomática estava presente em 1.766 gestantes (11,5%) e as infecções vaginais ocorreram em 2.150 pacientes (14,0%), ambas recebendo esquema de antibioticoterapia por 7-10 dias, sendo retratadas quando necessário. Com este modelo de assistência, puderam diminuir a incidência de pré-

eclâmpsia em 64%, passando de uma incidência inicial de 5,1% para outra de 1,8% após o programa ter se iniciado.

Concluindo, podemos ver através do exame cuidadoso da literatura que a adolescência seja reconhecida populacionalmente como situação de risco para a DHEG, as razões deste risco ainda não estão claras. Mais recentemente, com a introdução metodológica da análise multivariada, em que diversas variáveis podem ser analisadas concomitantemente, investigando-se também o inter-relacionamento entre elas, parece cada vez mais correto afirmar que este risco estaria associado com outros fatores do que simplesmente a idade cronológica.

A revisão dos trabalhos epidemiológicos nos faz pensar que diversos dos fatores de risco encontrados para a população em geral estão costumeiramente associados com a gravidez na adolescência, como a nuliparidade, o abortamento provocado, o desamparo social, o stress e a nutrição inadequada, dentre outros. Podendo, desta forma, contribuir para o risco já estabelecido para a faixa etária em questão.

Por fim, não seria demais dizer que encontramos falta nesta literatura de análises mais específicas em relação ao risco da adolescente, o qual não tem sido adequadamente investigado, em que pesem os progressos epidemiológicos dos últimos anos.

3. PROPOSIÇÃO

Considerando a situação acima descrita, e em vista dos trabalhos enumerados, propomo-nos a estudar, em um grupo de gestantes adolescentes acompanhadas em pré-natal multiprofissional no Setor de Gravidez na Adolescência da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, os seguintes aspectos:

- 1- A incidência de Pré-eclâmpsia, conforme critérios bem estabelecidos;
- 2- As repercussões e complicações detectadas na mãe e no recém-nascido;
- 3- Os fatores predisponentes associados com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, sejam variáveis psicossociais, nutricionais ou biológicas;
- 4- O valor preditivo de elementos laboratoriais, dopplervelocimétricos e clínicos no desenvolvimento da pré-eclâmpsia;

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Casuística

Para alcançar tais objetivos, propusemo-nos a analisar cerca de 500 gestantes adolescentes, matriculadas e acompanhadas no Setor de Gravidez na Adolescência da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (SGACO-HC), entre os anos de 1997 e 2002. Selecionamos aquelas com primeira consulta no Setor entre agosto de 1997 e dezembro de 2001 e que tenham tido seus partos entre janeiro de 1998 e maio de 2002.

Tais pacientes tinham entre 10 e 18 anos incompletos de idade no momento do pré-natal e foram atendidas segundo rotina assistencial do Setor, conforme protocolo de atendimento multiprofissional, já apresentado em publicação prévia (Kahhale, E. et al, 1997a, 1997b) e sucintamente descrito a seguir, tendo seus dados registrados em prontuário eletrônico (Access – Microsoft 98), disponível por meio de senha a todos os profissionais envolvidos com a assistência.

As pacientes eram esclarecidas sobre a forma de atendimento no Setor e de que os dados de exames e entrevistas poderiam ser usados para posterior pesquisa científica, sem que suas identidades fossem reveladas.

O projeto de pesquisa foi apresentado à comissão de ética do Hospital das Clínicas, tendo sido aprovado sob o protocolo número 088/02 da CAPPesq.

4.1.1. Critérios de Inclusão

- Gestante < 18 anos no momento da primeira consulta
- Pré-Natal especializado e multiprofissional no SGACO-HC
- Gestação viável (> 22 sem), de feto único, sem malformações
- Ausência de hipertensão arterial, nefropatia, diabetes ou colagenose

- Idade Gestacional ao início do pré-natal < 30 semanas
- Acompanhamento Pré-natal, até pelo menos a 37ª semana de gravidez

4.2. Tipo de Estudo

O estudo em questão é longitudinal e retrospectivo. Os dados analisados foram retirados das anotações armazenadas em prontuário eletrônico (Access – MS) de atendimento ambulatorial das pacientes do Setor de Gravidez na adolescência da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP (SGACO-HC). Esses dados foram adicionalmente confirmados por revisão dos prontuários oficiais das mesmas pacientes, guardados no Arquivo Médico do Hospital das Clínicas, sob forma de papel. As tabelas Access, após esta revisão, foram transformadas para tabelas Excel e puderam assim ser analisadas pelo programa *SPSS for Windows* versão 8.0.

O estudo será também analítico e comparativo. O grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia, conforme os critérios adiante explicitados durante o período considerado, será comparado com o grupo geral, de adolescentes que não desenvolveram a doença e que foram atendidas dentro do mesmo ambulatório e com os mesmos profissionais do SGACO-HC. Realizar-se-á análise univariada, complementada através da multivariada com regressão logística. Na dependência do peso destes resultados, serão excluídos da análise comparativa os casos duvidosos de pré-eclâmpsia, onde os critérios diagnósticos não tenham sido completamente preenchidos, não enquadrando os casos em nenhuma das categorias.

4.3. Descrição do Tipo de Acompanhamento Multiprofissional

Tais pacientes foram habitualmente entrevistadas no início de seu acompanhamento pré-natal por membros da equipe multiprofissional de assistência, com psicólogas, assistentes sociais e nutricionistas, sendo tais questões registradas em formulário eletrônico próprio do Setor .

A entrevista nutricional verificou a condição inicial da paciente, com recordatório alimentar e cálculo da quantidade de nutrientes ingeridos, assim como sua adequação frente aos parâmetros recomendados pela RDA (NRC-EUA, 1989), seja no valor calórico total, como na sua distribuição entre proteínas, carboidratos e lipídeos. Por outro lado, fez-se a avaliação antropométrica através do nomograma de Rosso, com dados observados ao início do pré-natal, e pelo índice de massa corpórea (IMC) com dados referidos da situação de peso e altura prévios à gestação. Com tais elementos, categorizou-se o estado trófico da paciente e sua adequação alimentar.

Como parte integrante da assistência prestada a tais pacientes, e frente ao diagnóstico nutricional estabelecido ao início do pré-natal, fez-se a adequada orientação nutricional na intenção de se corrigir os possíveis desvios alimentares, buscando-se o ideal estado de eutrofia ao final da gestação, sendo necessárias novas avaliações no decorrer da gravidez para certo número de pacientes.

A assistência psicológica inicia-se com entrevistas individuais realizadas quando da inserção da gestante adolescente no programa multiprofissional. Tais entrevistas avaliam em que contexto familiar e emocional ocorreu a gravidez e a resposta psicodinâmica da paciente a essa situação. Eventualmente, algumas pacientes são acompanhadas pessoalmente de forma focal e dirigida. No geral, entretanto, tais gestantes são abordadas em suas dificuldades psico-emocionais no decorrer de atividades de grupo tipo sala de espera, onde as mesmas recebem e articulam informações pertinentes ao período gestacional. As informações do perfil psicológico obtidas destas gestantes foram compartilhadas com os demais profissionais da equipe.

4.4. Descrição do tipo de atendimento médico

Todas as pacientes foram acompanhadas segundo rotina própria do Setor, com atenção ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia e a possíveis inadequações do peso e da ingesta. Atenção especial também era dada na procura constante de infecções urinárias e vaginais, além da presença de anemia. As pacientes com ganho

excessivo de peso, possivelmente relacionado com edema sub-clínico, foram no geral orientadas a realizarem dieta mais restritiva quanto ao sal. Aquelas com edema perceptível eram orientadas para dieta hipossódica e repouso, sendo geralmente acompanhadas nesta dieta pela nutricionista. Mesmo na impossibilidade de passarem com ela e necessitando de re-orientação alimentar, por ganho excessivo ou insuficiente de peso, estas pacientes eram intensamente estimuladas pelo próprio médico a alterarem a dieta.

4.4.1. Diagnóstico de pré-eclâmpsia

O diagnóstico de pré-eclâmpsia era firmado na ocorrência de hipertensão, com pelo menos duas medidas da pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg, associadas a proteinúria (≥ 300 mg em urina de 24 horas ou 1+ em fita) e não obrigatoriamente edema em gestante anteriormente normotensa e hígida.

Algumas pacientes tiveram aspecto clínico suspeitado de pré-eclâmpsia mas, na revisão do caso, não preencheram os critérios diagnósticos; por exemplo, não possuindo proteinúria ou tendo apenas uma medida elevada de PA. Estas pacientes foram classificadas como sendo “suspeita de DHEG”, podendo ser excluídas da análise final na comparação com as verdadeiras “DHEG”. Além disso, compuseram um outro grupo conjuntamente com as reais DHEG, o qual denominamos DHEGGLOBAL, que incluía portanto todos os casos suspeitos e confirmados de pré-eclâmpsia, sendo realizada análises adicionais nesse grupo.

4.4.2. Condutas

A conduta clínica e obstétrica para a pré-clâmpsia tem sido basicamente a mesma preconizada pela Clínica Obstétrica do HC-FMUSP nos últimos 15 anos. Inicialmente, frente ao diagnóstico, empregam-se medidas gerais como o repouso e a dieta hipossódica. Na vigência de níveis pressóricos ≥ 100 mmHg na pressão arterial diastólica, são prescritos anti-hipertensivos, com primeira escolha para o Pindolol e,

eventualmente, a alfa-Metil-Dopa, ambos em suas doses mais baixas, respectivamente, 10 e 750 mg/dia. Na necessidade de se aumentar a dose, procurou-se internar a paciente na Enfermaria da Clínica Obstétrica. O mesmo ocorreu para a paciente com hipótese diagnóstica de pré-eclâmpsia grave, a partir dos critérios utilizados pela Clínica Obstétrica do HC-FMUSP (Galletta, 1997), onde se destacam a ocorrência de $PA \geq 160 \times 110$ em pelo menos duas medidas e a proteinúria de 24h $\geq 2g$, além dos sintomas de iminência de eclâmpsia (cefaléia, epigastralgia e transtornos visuais) e os sinais laboratoriais de Síndrome HELLP (Hemólise, plaquetopenia e enzimas hepáticas elevadas). Algumas pacientes, apesar de não preencherem tais critérios, foram assim mesmo internadas, por características psicossociais peculiares que poderiam comprometerem o tratamento e acompanhamento domiciliares.

Frente ao diagnóstico de gravidade, procedeu-se à interrupção da gravidez, que se faz preferencialmente pela via vaginal, com indução do trabalho de parto, uma vez garantida a maturidade fetal. Caso contrário, permanecendo o diagnóstico de pré-eclâmpsia leve, mediante vigilância clínica, laboratorial e da vitalidade fetal, aguardou-se a interrupção da gravidez até a 40ª semana gestacional, evitando sempre que possível o pós-datismo.

Com vistas à investigação em foco, algumas variáveis clínicas serão estudadas. Inicialmente, a medida da pressão arterial aferida pelo médico durante a consulta de rotina do pré-natal, com ênfase para aquelas do 2º trimestre, relacionadas por alguns (Page; Christianson, 1976; Villar; Sibai, 1989) com o desenvolvimento de hipertensão ao final da gravidez. Tais aferições serão aquelas tomadas pelo médico com a paciente em decúbito dorsal horizontal durante a consulta pré-natal, através do esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, considerando-se o 1º e o 4º sons de Korotkoff.

Analisar-se-á também o ganho semanal de peso de cada uma das pacientes atendidas no período, como sinal precoce do edema da pré-eclâmpsia, sugerido em 1952 por Hamlin como teste preditivo da patologia. Tal medidas foram realizadas

pelo corpo de enfermagem do ambulatório, com o auxílio de balança eletrônica da marca Filizolla, segundo rotina previamente estabelecida, onde a paciente é pesada sem os sapatos e sem o agasalho

4.5. Exames Subsidiários

Além dos exames ultrassonográficos de praxe no Setor, que incluem 3 avaliações, uma em cada trimestre ou - quando iniciado o pré-natal tardiamente - dois exames iniciais no segundo trimestre e outro no terceiro trimestre, algumas de nossas pacientes também foram submetidas a exame dopplervelocimétrico das artérias uterinas e umbilical, avaliação esta que se procurou realizar em 3 momentos da gravidez, na 20^a, 26^a e 30^a semanas. Propôs-se tal procedimento para as pacientes com início do pré-natal antes da 20^a semana de gravidez, com a intenção de avaliar a irrigação sangüínea da unidade útero-placentária, sabendo-se da possibilidade de associação entre resistência vascular placentária aumentada e a ocorrência não só de pré-eclâmpsia como também de retardo de crescimento intra-uterino, como sugerem diversos estudos da literatura (North et al, 1994; Bower et al, 1993).

O exame foi realizado utilizando o Doppler com mapeamento colorido do fluxo sangüíneo dos vasos, com os aparelhos ATL HDI 5000 ou Toshiba ECO SEE, através da via abdominal. A artéria uterina foi identificada bilateralmente, próximo à emergência da artéria hipogástrica, ou junto ao cruzamento com a artéria ilíaca externa que, embora seja apenas um artefato de imagem, muito ajuda na localização correta. A artéria umbilical era rotineiramente avaliada junto à inserção placentária, onde a resistência é menor, para se reduzir a taxa de falsos positivos na eventualidade de alguma anormalidade porventura encontrada em alça livre, como o estabelecido pelas normas do Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP (Zugaib et al, 2001).

O perfil dopplerfluxométrico das artérias uterinas foi analisado não só quanto à relação sístole/diástole do sonograma do vaso, mas também no tocante à presença e profundidade da incisura proto-diastólica do sonograma das artérias uterinas,

correlacionando com o lado placentário. Tentou-se mensurar esta incisura, medindo-se a distância entre o pico sistólico (A) e o ponto mais baixo da Incisura (C), assim como a distância entre o pico sistólico (A) e o ponto mais alto da Incisura (D), elaborando-se duas variáveis numéricas: a diferença entre AC e AD (Diferença da Incisura Uteina=DIU) e a fração entre as mesmas (Índice de Incisura=Iincis).

Temos solicitado rotineiramente o hemograma completo, com o intento de surpreender o estado anêmico no decorrer da gravidez, assim como a dosagem sérica de ácido úrico e urinária de Cálcio, com vistas a um diagnóstico precoce da Pré-eclâmpsia, principalmente no início do 3º trimestre, na expectativa de confirmar a associação relatada por diversos autores (Taufield et al, 1987; Rodriguez et al, 1988) entre a diminuição na excreção urinária de Cálcio e o advento da Pré-eclâmpsia. Utilizamos os resultados destes exames para o presente estudo.

4.6. Variáveis estudadas

4.6.1. Repercussões maternas

- Via de Parto: Cesárea, Normal ou Fórcepe
- Indicação da Cesárea: sofrimento fetal intraparto (SFI), sofrimento fetal anteparto (SFA), mecônio intraparto (MIP), mecônio anteparto (MAP), contra-indicação de indução (CII), desproporção céfalo pélvica (DCP), distocia funcional (DF) e outras
 - Agrupamento adicional: Sofrimento Fetal (SFI, SFA, MIP ou MAP)
- Complicações Puerperais: infecção puerperal, febre a esclarecer, deiscência, hemorragia, sangramento aumentado, outras, nenhuma e qualquer complicação materna
- Tipo de Anestesia: raquidiana, peridural contínua, peridural simples, duplo bloqueio (raqui + peri), local
- Tempo de anestesia/analgesia (em min)
- Tempo de trabalho de parto referido (em min)

- Tempo de internação/permanência no Centro Obstétrico (em min)
- Presença de Indução do Trabalho de Parto (sim/não)

4.6.2. Repercussões Neonatais

- Incidência de prematuridade (< 37 semanas)
- Incidência de recém-nascidos de baixo peso (< 2500g)
- Incidência de recém-nascidos pequenos para a Idade Gestacional (PIG)
- Incidência de recém-nascidos grandes para a Idade Gestacional (GIG)
- Boletim de Apgar no 1º e no 5º minutos de vida
- Peso ao nascimento (g)
- PH de cordão
- Necessidade de UTI neonatal
- Amamentação no retorno de puerpério
- Complicações neonatais (icterícia, desconforto respiratório, asfixia neonatal grave e moderada, hipoglicemia, tocotraumatismo, outros)
- Natimortalidade
- Mortalidade neonatal

4.6.3. Aspectos Socioculturais

- Renda familiar bruta (em reais) e per capita (R\$/pessoa da casa)
- Estado conjugal no início do pré-natal (casada, amasiada, solteira)
- Estado conjugal no pós-parto (casada, amasiada, solteira)
- Mudança do estado conjugal durante a gravidez (sim/não)
- Situação escolar: continuou estudando durante a gravidez ou não
- Escolaridade: 1º Grau Completo, 1º Grau Incompleto, 2º Grau Completo, 2º grau Incompleto
- Tipo de moradia: própria, alugada ou cedida
- Moradia em favela: sim/não
- Nº de moradores na casa
- Ocupação da paciente: trabalha ou não
- Procedência: São Paulo ou outros estados

- Planejamento da atual Gravidez: sim ou não
- Desejo da atual Gravidez: sim ou não
- Aceitação da atual Gravidez: sim ou não

4.6.4. Variáveis Biológicas

- Cor (Raça): branca, negra, parda
- Idade cronológica em anos
- Idade ginecológica (tempo decorrido desde a menarca) em anos
- Coitarca (idade no início da vida sexual) em anos
- Tempo de vida sexual (em meses)
- Número de parceiros sexuais
- Uso de método anticoncepcional: sim ou não
- Método anticoncepcional utilizado: condom, pilula e outros
- Tempo de uso do método anticoncepcional (meses)
- Paridade
- Primipaternidade (primeira gestação com o atual companheiro): sim ou não
- Antecedente familiar de pré-eclâmpsia: sim ou não
- Antecedente familiar de hipertensão arterial crônica: sim ou não
- Antecedente pessoal de pré-eclâmpsia: sim ou não
- Tabagismo: sim ou não
- Quantidade de fumo no início do pré-natal (cig/dia)
- Peso (g) da paciente no início do pré-natal
- Altura (cm) da paciente no início do pré-natal
- Classificação da Adequação Peso/Altura pelo nomograma de Rosso no início do pré-natal: A (baixo peso), B (peso adequado), C (sobrepeso)
- Índice de Massa Corpórea (IMC) do peso pré-gravídico em Kg/m^2

4.6.5. Variáveis Clínicas

- Ganho de Peso durante o pré-natal
- Ganho de peso durante a gravidez

- Ganho de peso de consulta a consulta, em g/sem
- Pressão arterial sistólica (PAS), em cada consulta pré-natal (mmHg)
- Pressão arterial diastólica (PAD), em cada consulta pré-natal (mmHg)
- PA Média ($S+2D/3$) em cada consulta pré-natal (mmHg)
- Número de consultas durante o pré-natal
- Idade gestacional ao início do pré-natal
- Presença de Anemia ($Hb < 11$ e $Ht < 30$) no início do pré-natal
- Presença de Infecção do Trato Urinário durante a gravidez
- Prescrição de Dieta Hipossódica
- Uso de Medicação anti-hipertensiva

4.6.6. Variáveis Nutricionais

- Anamnese nutricional (recordatório alimentar das últimas 24 horas), obtendo-se:
 - Valor Calórico Total (VCT) inicial e final (em cal/dia)
 - Quantidade inicial e final de Proteínas na dieta (em mg/dia)
 - Quantidade inicial e final de Carboidratos na dieta (em mg/dia)
 - Quantidade inicial e final de Lipídeos na dieta (em mg/dia)
 - Quantidade inicial e final de Cálcio na dieta (em mg/dia)
 - Quantidade inicial e final de Ferro na dieta (em mg/dia)
 - Quantidade inicial e final de Magnésio na dieta (em mg/dia)
 - Quantidade inicial e final de Fósforo na dieta (em mg/dia)
 - Quantidade inicial e final de Zinco na dieta (em mg/dia)

4.6.7. Variáveis Laboratoriais

- Ácido Úrico sérico com 32 semanas
- Ácido Úrico sérico com 36 semanas
- Quantidade total de Cálcio urinário (mg/24h) com 32 semanas
- Concentração (mg/ml) do Cálcio urinário com 32 semanas
- Quantidade total de Cálcio urinário (mg/24h) com 36 semanas
- Concentração (mg/ml) do Cálcio urinário com 36 semanas

4.6.8. Variáveis Dopplervelocimétricas

- Relação Sístole/Diástole (A/B) das artérias uterinas bilateralmente, correlacionando com o lado placentário, com 20, 26 e 30 semanas de gravidez
- Presença ou ausência de Incisura no Sonograma das artérias uterinas, correlacionando com o lado placentário, com 20, 26 e 30 semanas de gravidez
- Análise da profundidade da Incisura, através da medida da mesma, bilateralmente, correlacionando com o lado placentário, derivando o Índice de Incisura (Iincis) e a Diferença de Incisura Uterina (DIU), com 20, 26 e 30 semanas de gravidez
- Média aritmética das relações A/B das duas artérias uterinas, com 20, 26 e 30 semanas de gravidez

4.7. Análise dos Dados

Com o objetivo de identificar as principais variáveis que se associariam com o surgimento de pré-eclâmpsia, fizemos uma análise univariada. Neste tipo de análise, para cada variável é realizado um teste de significância que indica se a variável em questão influencia ou não na doença em estudo. A análise permite avaliar a influência isolada de cada variável desconsiderando o efeito das demais.

Primeiramente a análise pretendeu verificar se existia associação entre as variáveis analisadas e o surgimento de pré-eclâmpsia. Para as variáveis qualitativas, comparamos as distribuições de frequência, através do teste Qui-Quadrado de Pearson. Esse teste baseia-se nas diferenças entre valores observados e esperados, avaliando se as proporções em cada grupo (DHEG e normais) podem ser consideradas semelhantes ou não. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5.

Para as variáveis quantitativas, o segundo passo foi comparar as médias dessas variáveis para os dois grupos. Antes dos testes de comparações de médias, foi necessária uma análise preliminar para verificar a hipótese de que os dados seguiam distribuição normal. Este tipo de teste ajuda a optar entre testes paramétricos e não paramétricos, e isto foi feito através do teste de Kolmogorov-Smirnov. A normalidade é uma das suposições essenciais para a utilização de testes paramétricos, como o teste *t* de Student, que foi utilizado quando se desejou comparar duas médias, possuindo a variável distribuição normal comprovada. Para as variáveis cuja normalidade não pode ser assumida, usamos um teste não paramétrico, optando pelo de Mann-Whitney.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de *p*) foram inferiores a 0,05. Os processamentos foram realizados através do programa *SPSS for Windows* versão 8.0.

Como são muitos os possíveis fatores envolvidos na gênese da pré-eclâmpsia, para avaliar corretamente a influência de um fator sobre o outro, sendo a interpretação da análise univariada bastante limitada neste sentido, decidimos por fazer uma análise mais global e adequada através da técnica de Regressão Logística, que permite avaliar ao mesmo tempo todos os efeitos de uma variável sobre a outra.

A vantagem da regressão logística é que o efeito (ou importância) de cada variável é medido considerando todas as demais variáveis, ou seja, o efeito calculado para uma variável é corrigido pela influência das outras. Assim, pode-se calcular para cada fator um *Odds Ratio* ponderado de acordo com os demais efeitos.

Foram incluídas na regressão as variáveis que se mostraram estatisticamente significantes na análise univariada. Inicialmente utilizamos o método *stepwise forward* que exclui do modelo as variáveis sem significância estatística.

5. RESULTADOS

5.1. Incidência de pré-eclâmpsia

Foram atendidas no SGACO-HC, entre julho de 1997 e maio de 2002, 530 gestantes adolescentes, com resultado de parto. Excluindo as que evoluíram para abortamento (< 22 semanas) e aquelas que iniciaram o pré-natal após a 30^a semana de gestação, ficaram 475 gestantes. Ao seguir os critérios de inclusão anteriormente definidos, apenas com pacientes sem patologias, excluimos adicionalmente outras 19 pacientes, com as seguintes patologias: malformação fetal (8), nefropatia (6), colagenose (3) e hipertensão prévia (2). Desta forma, mantiveram-se 456 gestantes para análise dos resultados.

O diagnóstico de pré-eclâmpsia, conforme os critérios utilizados, foi realizado em 28 pacientes, perfazendo a incidência de 6,14% (Tabela 5)

Tabela 5 - Incidência de pré-eclâmpsia (DHEG) em gestantes adolescentes do SGACO-HC. São Paulo. 1997-2002

Variável	Frequência	%
Pré-eclâmpsia pura –DHEG		
Não	428	93,86
Sim	28	6,14
Total	456	100

Tais pacientes foram orientadas para dieta hipossódica em 59,3% das vezes (16), sendo necessária a introdução de medicação hipotensora em 42,9% das ocasiões (12). Todas apresentavam proteína na urina que, em média, era de 1,27g na amostra de 24 horas.

Paralelamente, como já mencionamos na seção anterior, selecionamos outro grupo, que seria de pacientes cujo diagnóstico de pré-eclâmpsia permaneceu dúvida, o assim chamado “Suspeita de DHEG”. Sessenta e duas pacientes apresentaram-se com esta dúvida. Unindo este grupo ao grupo de estudo, somavam-se portanto 90

casos. Este novo grupo, o DHEGGLOBAL, contaria com todos os casos de hipertensão na gravidez, ou seja, todos os casos, suspeitados ou confirmados, de pré-eclâmpsia.

Como podemos ver pela Tabela 6, com um total de 90 pacientes, o grupo DHEGGLOBAL ocorreu em 19,74% da amostra.

Tabela 6: Incidência de Pré-eclâmpsia Global (Casos suspeitos e confirmados de pré-eclâmpsia) em gestantes adolescentes do SGACO-HC.São Paulo, 1997-2002

Variável	Frequência	%
Prê-eclâmpsia global –DHEGGLOBAL		
Não	366	80,26
Sim	90	19,74
Total	456	100

As pacientes do grupo de DHEGGLOBAL foram orientadas a seguir dieta hipossódica em 63,6% das vezes (56 gestantes), sendo necessária a introdução de medicação hipotensora em 18 pacientes (20%). A média de proteinúria foi de 0,62g em 24 horas.

Doravante, analisaremos todos os dados em relação ao diagnóstico bem estabelecido de pré-eclâmpsia, o assim chamado grupo DHEG. Faremos, no entanto, algumas análises concomitantemente com o grupo DHEGGLOBAL, relatando apenas as associações significativas.

5.2. Repercussões maternas da pré-eclâmpsia

Descrevemos a seguir as variáveis relacionadas a repercussões de parto e puerpério das gestantes adolescentes acompanhadas no estudo.

Como podemos ver pela Tabela 7, houve uma distribuição diferenciada dos tipos de parto, de acordo com o diagnóstico materno. As mulheres com DHEG tiveram uma frequência quase 3 vezes maior de parto cesárea, pois 64,3% delas (18

casos) foram submetidas a esse tipo de parto (Figura 1), enquanto as demais pacientes do grupo estudado o foram em apenas 27,8% das vezes (Figura 2).

Figura 1 – Os tipos de parto entre as gestantes adolescentes normais acompanhadas no SGACO-HC. São Paulo, 1997-2002

Figura 2 – Os tipos de parto entre as gestantes adolescentes com DHEG acompanhadas no SGACO-HC. São Paulo, 1997-2002

A principal indicação dessas cesáreas foi a desproporção céfalo-pélvica e a distocia funcional, ambas com 5 casos, seguindo-se o sofrimento fetal intraparto com 2. Distribuição essa um tanto diversa daquela das pacientes normotensas, cuja primeira indicação foi a distocia funcional, com 11,7% das indicações, seguida pelo mecônio intra-parto, com outros 10,6%. O sofrimento fetal intra-parto viria em 3º lugar, com 7,4% das indicações, aparecendo a desproporção somente no 4º lugar, com 4,8%. A seguir surgem o mecônio ante-parto e a contra-indicação de indução, ambos com 3,7%.

Tabela 7 - Repercussões Maternas em gestantes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia confirmada e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não % (n)	Sim % (n)	
Tipo de Parto			
Normal	42,1% (179)	17,9% (5)	< 0,001
Cesária	27,8% (118)	64,3% (18)	
Fórcipe	30,1% (128)	17,9% (5)	
Indicação da cesária			
SFI	7,4% (14)	9,5% (2)	0,035*
SFA	2,1% (4)	0% (0)	
MAP	3,7% (7)	0% (0)	
MIP	10,6% (20)	0% (0)	
CII	3,7% (7)	0% (0)	
DCP	4,8% (9)	23,8% (5)	
DF	11,7% (22)	23,8% (5)	
Outro	55,9% (105)	42,9% (9)	
Indução do parto			
Não	91,4% (391)	60,7% (17)	< 0,001*
Sim	8,6% (37)	39,3% (11)	
Distocia funcional			
Não	95,3% (408)	82,1% (23)	0,014*
Sim	4,7% (20)	17,9% (5)	
Complicações puerperais			
Sem complicação	88,5% (368)	77,8% (21)	0,098*
Infecção puerperal	2,2% (9)	3,7% (1)	
Deiscência	2,4% (10)	3,7% (1)	
Febre	1,2% (5)	0% (0)	
Hemorragia	0,2% (1)	0% (0)	
Sangramento	0,7% (3)	7,4% (2)	
Outra	4,8% (20)	7,4% (2)	
Tipo de anestesia			
Local	24,4% (94)	3,7% (1)	0,055*
Raquidiana	31,2% (120)	48,1% (13)	
Peridural contínua	16,4% (63)	22,2% (6)	
Peridural simples	6% (23)	3,7% (1)	
Raqui+Peri	22,1% (85)	22,2% (6)	

* teste exato de fisher

Analisando especificamente as indicações, vemos a distocia funcional em frequência significativamente diferente daquela das demais gestantes, com risco aumentado para esse evento entre as pré-eclâmplicas. Entretanto, ao buscarmos associação estatística com o sofrimento fetal, mesmo englobando todos os tipos reconhecidos desta indicação, incluindo os casos de mecônio e sem especificar se eram ante ou intraparto, não conseguimos observar maior risco para este evento naquelas com pré-eclâmpsia, como está disposto na Tabela 8.

Tabela 8 – Indicação de cesárea por sofrimento fetal e mecônio, ante e intra-parto, entre as adolescentes com DHEG e as demais. São Paulo, 1997-2002

Grupo	Indicação de cesárea por sofrimento fetal e mecônio
DHEG	~39,3%
demais	~8,6%

p-valor = 0,999 (teste exato de fisher)

Também podemos notar pela análise da Tabela 7, que mais de um terço (39,3%) das gestantes com pré-eclâmpsia foram submetidas a indução de trabalho de parto com ocitocina em função da patologia, enquanto as demais gestantes só apresentaram este tipo de intercorrência em menos de um décimo das vezes (8,6%), diferença essa estatisticamente significativa.

Quanto a presença de complicações puerperais, vemo-las um pouco mais frequentes entre as pacientes com DHEG, notadamente a infecção puerperal e o sangramento aumentado. No entanto, como podemos vislumbrar ao examinar a Tabela 9, apesar de uma frequência 2 vezes maior de todas estas complicações juntas, não se alcançou significado estatístico.

Observamos também maior utilização de anestesia tipo bloqueio, com predomínio da raquidiana e do duplo bloqueio (Raqui+Peri). Ao mesmo tempo, verificamos também menor frequência de anestesia local. Esta diferença entre as distribuições do tipo de anestesia empregada revelou-se estatisticamente significativa, como podemos conferir na Tabela 10.

Foi possível também o registro do tempo decorrido entre o bloqueio anestésico e o nascimento da criança, tempo este pouco menor nas pacientes doentes, mas sem significado estatístico, da mesma forma como o tempo relatado pela paciente entre o início das contrações regulares e o parto, que pareceu ser um pouco maior entre as hipertensas, mas também não significativo, como podemos notar na

Tabela 11. Entretanto, significativa foi a diferença entre os dois grupos quanto ao tempo decorrido desde a entrada e internação no centro obstétrico e o nascimento da criança, sendo maior nas gestantes adolescentes normais.

Tabela 9 – Presença de qualquer tipo de complicação puerperal em gestantes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

p-valor = 0,122 (teste exato de fisher)

Tabela 10 – Tipo de anestesia, agrupando todos os tipos de bloqueio contra a anestesia local, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais adolescentes acompanhadas pelo SGACO-HC. São Paulo, 1997-2002

p-valor = 0,014 (teste qui-quadrado)

Tabela 11 – Tempos de analgesia/anestesia, trabalho de parto (referido) e de internação entre as adolescentes com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
Tempo de anestesia (min)	100,08 (105,13)	76,18 (69,15)	0,489*
Tempo de trabalho de parto (min)	473,34 (531,06)	538,95 (485,81)	0,325*
Tempo de internação antes do parto (min)	1984,76 (28695,12)	714,48 (746,35)	0,001*

* teste Mann-Whitney

Ao analisarmos os resultados do parto e puerpério do grupo de pacientes DHEGGLOBAL (casos suspeitos e confirmados de pré-eclâmpsia) não notamos

nenhuma diferença significativa em relação à análise já realizada com as pacientes DHEG pura e confirmada. A tendência de todas as variáveis foi a mesma, ocorrendo apenas a perda da significância estatística em algumas associações antes existentes no grupo com diagnóstico de certeza, como as indicações de cesárea.

5.3. Repercussões perinatais da pré-eclâmpsia

Ao examinarmos quais seriam as repercussões perinatais no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia confirmada, notamos maior quantidade de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), assim como de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) neste grupo de pacientes, comparativamente às demais, diferença esta estatisticamente significativa. O mesmo não ocorreu com o índice de prematuridade, que foi semelhante nos dois grupos, como podemos ver na Tabela 12.

Podemos observar nesta mesma tabela uma nítida e significativa diferença nos diversos tipos de internação do recém nascido, com maior internação em alojamento conjunto das crianças de gestantes adolescentes normais e frequência aumentada de uso das unidades de alto e médio risco para as crianças de gestantes com pré-eclâmpsia. Ao computarmos todas as internações de complexidade maior (médio risco, alto risco e UTI), notamos que 20% dos filhos de pacientes com pré-eclâmpsia foram internados nestas unidades, enquanto as demais pacientes tiveram seus filhos internados nestes setores em cerca de 10%.

Analisando o tipos de complicação neonatal que pudessem ter ocorrido nestas crianças, notamos maior frequência de desconforto respiratório e asfixia grave nos filhos de gestantes pré-eclâmpicas, além de maior frequência de icterícia nos demais. Apesar disso, não se notou diferença estatística entre as frequências, mesmo quando todas as complicações eram agrupadas (Tabela 13).

Observa-se também, a partir da Tabela 12, menor porcentagem das pacientes com pré-eclâmpsia estava amamentando seus bebês quando do retorno de puerpério,

feito em média com 37 dias pós-parto. Entretanto, como podemos vislumbrar na Tabela 14, não havia diferença significativa do ponto de vista estatístico.

Tabela 12 - Repercussões Perinatais em gestantes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia confirmada e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não % (n)	Sim % (n)	
Prematuro			
Não	93,2% (399)	92,9% (26)	> 0,999*
Sim	6,8% (29)	7,1% (2)	
Classificação do RN			
AIG	85,6% (358)	60,7% (17)	0,003*
GIG	4,1% (17)	14,3% (4)	
PIG	10,3% (43)	25% (7)	
Internação			
Baixo risco	66,3% (240)	76% (19)	0,029*
Médio risco	2,8% (10)	4% (1)	
Alto risco	3,3% (12)	12% (3)	
UTI	4,4% (16)	4% (1)	
Alojamento	23,2% (84)	4% (1)	
Amamentação			
Natural	69,2% (198)	55,6% (10)	0,357*
Mista	23,4% (67)	33,3% (6)	
Artificial	7,3% (21)	11,1% (2)	
Complicações neonatais			
Icterícia	46% (63)	25% (3)	0,332*
Desconforto resp.trans.	8% (11)	25% (3)	
Asfixia grave	4,4% (6)	8,3% (1)	
Asfixia moderada	5,1% (7)	0% (0)	
Hipoglicemia	2,9% (4)	0% (0)	
Tocotraumatismo	2,2% (3)	0% (0)	
Outras	31,4% (43)	41,7% (5)	
Mortalidade			
Nativo	98,1% (417)	100% (28)	> 0,999*
Natimorto	0,9% (4)	0% (0)	
Neomorto	0,9% (4)	0% (0)	

* teste exato de fisher

Tabela 13 – Presença de qualquer tipo de complicação neonatal entre os filhos de adolescentes atendidas no SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

p-valor = 0,236 (teste qui-quadrado)

Tabela 15 – Variáveis numéricas relacionadas às condições de parto dos recém-nascidos de mães adolescentes atendidas no SGACO-HC, além do número de dias pós-parto no retorno de puerpério, comparando as pacientes com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
IG no parto	38,61 (2,26)	38,69 (1,47)	0,703*
Apgar_1	7,89 (1,83)	8,07 (1,33)	0,996*
Apgar_5	8,99 (1,38)	9,18 (0,67)	0,950*
Peso ao nascimento	3059,27 (545,24)	3106,61 (756,46)	0,538*
PH de cordão	7,22 (0,09)	7,26 (0,07)	0,165**
Dias de puerpério	35,63 (19,94)	37,76 (14,86)	0,341*

* teste Mann-Whitney

** teste t-Student

Tabela 16 – Boletim de Apgar de 1º minuto < 7 entre os filhos de mães com pré-eclâmpsia, em comparação com as demais. São Paulo, 1997-2002

p-valor = 0,755 (teste exato de fisher)

Tabela 17 – Boletim de Apgar de 5º minuto < 7 entre os filhos de mães com pré-eclâmpsia, em comparação com as demais. São Paulo, 1997-2002

p-valor = 0,611 (teste exato de fisher)

Ao analisarmos os dados perinatais no grupo DHEGGLOBAL, não vemos grande diferença do que já foi visto em relação ao grupo DHEG. Todas variáveis seguiram a mesma tendência na comparação com as pacientes normais, apenas perdendo significância estatística. A única exceção foi a análise do peso ao

nascimento, cuja média (3198g) foi significativamente ($p=0,008$) maior do que a média das demais pacientes (3028g).

Tabela 18 – pH de cordão $< 7,20$, comparando as gestantes com pré-eclâmpsia e as demais, atendidas no SGACO-HC. São Paulo, 1997-2002

p-valor = 0,095 (teste exato de fisher)

5.4. Análise Univariada de Fatores Predisponentes à DHEG

5.4.1. Variáveis Socioculturais

Podemos avaliar o comportamento das variáveis socioculturais na sua relação com o diagnóstico final de pré-eclâmpsia através da Tabela 19.

Pode-se notar da análise destes dados uma tendência da paciente com pré-eclâmpsia em ser solteira no começo da gestação, mas sem significância estatística. Por outro lado, o fato de se manter solteira até o final da gravidez parece conferir maior risco para o evento pré-eclâmpsia, que podemos notar melhor na análise específica deste estado civil contra os demais, como o disposto na Tabela 20.

O aspecto econômico não se revelou significativo, possuindo ambos os grupos de adolescentes o mesmo perfil de renda familiar, tanto na distribuição de faixas de renda, como também nas médias de renda em reais, em salários mínimos e *per capita*, como o demonstram os dados presentes na Tabela 21.

Tabela 19 – Variáveis socioculturais das gestantes adolescentes normais acompanhadas no SGACO-HC, comparativamente as com pré-eclâmpsia. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não % (n)	Sim % (n)	
Renda familiar			
<= 2 SM	9,8% (34)	10% (2)	> 0,999*
3 a 5 SM	47,3% (164)	45% (9)	
> 5 SM	42,9% (149)	45% (9)	
Estado conjugal			
Solteira	56,9% (242)	67,9% (19)	0,633*
Amasiada	36% (153)	28,6% (8)	
Casada	7,1% (30)	3,6% (1)	
Novo estado conjugal			
Solteira	41% (125)	68,2% (15)	0,052*
Amasiada	44,6% (136)	27,3% (6)	
Casada	14,4% (44)	4,5% (1)	
Mudou estado conjugal na gravidez			
Não	80,1% (343)	89,3% (25)	0,235
Sim	19,9% (85)	10,7% (3)	
Escolaridade			
1º grau incompleto	52,5% (223)	60,7% (17)	0,628*
1º grau completo	5,4% (23)	7,1% (2)	
2º grau incompleto	41,4% (176)	32,1% (9)	
2º grau completo	0,7% (3)	0% (0)	
Continuou estudando			
Não	30,7% (110)	27,3% (6)	0,733
Sim	69,3% (248)	72,7% (16)	
Abandonou a escola na gravidez			
Não	80,1% (343)	82,1% (23)	0,796
Sim	19,9% (85)	17,9% (5)	
Moradia			
Alugada + Cedida	38,9% (156)	41,7% (10)	0,787
Própria	61,1% (245)	58,3% (14)	
Casa em Favela			
Não	88,6% (379)	78,6% (22)	0,131*
Sim	11,4% (49)	21,4% (6)	
Ocupação			
Não	88,6% (379)	82,1% (23)	0,358
Sim	11,4% (49)	17,9% (5)	
Procedência			
SP	75% (264)	63% (17)	0,169
Outros estados	25% (88)	37% (10)	

* teste exato de fisher

Quanto à escolaridade, nota-se nas doentes frequência discretamente maior de 1º grau em detrimento do 2º grau, assim como média um pouco mais baixa de anos de formação escolar. No entanto, nenhum dos parâmetros alcançou significância estatística. Outros aspectos da situação social tenderam a apresentar a paciente afetada como sendo moradora de favela, com menos pessoas em casa, imigrante e tendo de trabalhar durante a gravidez. No entanto, mais uma vez, foi mais uma tendência, não confirmada pela análise estatística.

Tabela 20 – Estado civil solteira ou não em pacientes adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparativamente ao surgimento ou não de pré-eclâmpsia. São Paulo, 1997-2002

Estado Civil	Surgimento de pré-eclâmpsia	Não surgimento de pré-eclâmpsia
Solteira	~15%	~35%
Não solteira	~85%	~65%

p-valor = 0,013 (teste qui-quadrado)

Também foi possível investigarmos o desejo da adolescente em tornar-se grávida e, dessa forma, pudemos cruzar esta informação com o diagnóstico de DHEG, construindo as Tabelas 22, 23 e 24, que consideram respectivamente a programação da gestação, o desejo pela gestação e a aceitação desta mesma gestação. Houve uma maior frequência de mulheres que não programaram, que não desejavam e que não aceitaram a gravidez. No entanto, nenhum desses parâmetros alcançou significado estatístico.

Tabela 21 – Variáveis numéricas de renda familiar, situação de moradia e escolaridade entre pacientes atendidas no SGACO-HC, comparativamente ao surgimento ou não de pré-eclâmpsia. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
Renda familiar (reais)	748,78 (579,51)	(486,62)	0,860*
Renda familiar (SM)	5,74 (4,45)	5,62 (3,74)	0,810*
Renda/Pessoa	196,86 (144,04)	(183,91)	0,753*
Anos de escola	7,91 (2,19)	7,52 (2,35)	0,493*
Nº de moradores na casa	4,17 (2,07)	3,77 (2,16)	0,372*

* teste Mann-Whitney

Finalmente, ao analisar a situação das pacientes com DHEGGLOBAL frente aos fatores socioculturais, notamos a mesma tendência demonstrada com o grupo DHEG, alcançando significância estatística as variáveis procedência de outro estado e o trabalho durante a gravidez

Tabela 22 – Programação da gravidez entre pacientes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as que desenvolveram pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

		DHEG			
		não	sim	Total	
Gestação programada	não	n	331	21	352
		%	80,7%	77,8%	80,5%
	sim	n	79	6	85
		%	19,3%	22,2%	19,5%
Total	n	410	27	437	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	
p-valor = 0,707 (teste qui-quadrado)					

Tabela 23 – Desejo pela atual gravidez entre pacientes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as que desenvolveram pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

		DHEG			
		nã o	sim	Total	
Gesta ção de sejada	nã o	n	156	12	168
		%	38,0%	44,4%	38,4%
	sim	n	254	15	269
		%	62,0%	55,6%	61,6%
Total	n	410	27	437	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	
p-valor = 0,508 (teste qui-quadrado)					

Tabela 24 – Aceitação da gravidez entre pacientes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveram pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

		DHEG			
		nã o	sim	Total	
Gestaç ão aceita	nã o	n	36	3	39
		%	8,8%	11,1%	8,9%
	sim	n	374	24	398
		%	91,2%	88,9%	91,1%
Total	n	410	27	437	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	
p-valor = 0,723 (teste exato de fisher)					

5.4.2. Variáveis Biológicas

Ao examinar a Tabela 25, observamos alguns aspectos biológicos interessantes. Inicialmente, nítido e significativo predomínio da raça negra entre as pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, assim como a presença de antecedentes familiares para DHEG, fato que não se repetia para o antecedente puro e simples de hipertensão arterial. Além disso, observa-se frequência aparentemente maior de pacientes com sobrepeso na classificação de Rosso, ao início do pré-natal, entre as mulheres afetadas, fato este condizente com a média significativamente maior do peso inicial destas mulheres, representada na Tabela 26 e na Figura 3.

Curiosamente, houve média discretamente maior no número de consultas das pacientes com a doença, e a primigestação não se correlacionou com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, existindo relevante número de secundigestas no grupo das que desenvolveram a doença, embora as diferenças não fossem estatisticamente significativas. Por outro lado, todas as que tiveram DHEG apresentavam história de primipaternidade, ou seja, se tratava da primeira gravidez viável delas com seus parceiros atuais. Além disso, a idade gestacional ao início do pré-natal foi levemente maior entre as mulheres afetadas (21,06 x 19,16 – $p=0,067$).

Também deve-se frisar o encontro de menor porcentagem de pacientes fumantes entre as gestantes do grupo DHEG, embora seja uma proporção não significativamente diferente das mulheres controle. Nota-se também frequência discretamente maior na utilização do condom como método anticoncepcional, embora com menor tempo médio de uso. Embora o número médio de parceiros sexuais fosse praticamente o mesmo, o tempo médio de vida sexual parecia ser algo menor, ambas as variáveis sem diferença estatística, na comparação entre os grupos.

Embora a idade da paciente com pré-eclâmpsia fosse em média discretamente menor do que o restante das gestantes, a altura era 1,5 cm maior, dados estes que também não alcançaram significado do ponto de vista estatístico.

Tabela 25 – Distribuição de diversas variáveis biológicas entre as pacientes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveram pré-eclâmpsia com as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não % (n)	Sim % (n)	
Cor			
Branca	57,9% (201)	38,5% (10)	0,021*
Negra	7,5% (26)	23,1% (6)	
Parda	34,6% (120)	38,5% (10)	
Uso de métodos anticoncepcionais			
Não	49,5% (212)	57,1% (16)	0,435
Sim	50,5% (216)	42,9% (12)	
Tipo M.A. usado			
Condom	61,6% (175)	75% (12)	0,654*
Pílula	31% (88)	18,8% (3)	
Outros	7,4% (21)	6,3% (1)	
Condom adequado			
Não	90% (385)	85,7% (24)	0,515*
Sim	10% (43)	14,3% (4)	
Paridade			
1	86,7% (371)	82,1% (23)	0,441*
2	10,7% (46)	17,9% (5)	
3	2,6% (11)	0% (0)	
Primipaternidade			
Não	10,3% (44)	0% (0)	0,095*
Sim	89,7% (384)	100% (28)	
Antecedente familiar de Pré-eclâmpsia			
Ninguém	87,5% (371)	70,4% (19)	0,019*
Alguém	12,5% (53)	29,6% (8)	
Antecedente familiar de Hipertensão			
Ninguém	42,9% (142)	40,9% (9)	0,855
Alguém	57,1% (189)	59,1% (13)	
Antecedente pessoal de Pré-eclâmpsia			
Não	98,6% (422)	100% (28)	> 0,999*
Sim	1,4% (6)	0% (0)	
Tabagismo			
Não	84,1% (360)	89,3% (25)	0,598*
Sim	15,9% (68)	10,7% (3)	
Classificação peso/altura			
A	50,1% (214)	46,4% (13)	0,085*
B	39,1% (167)	28,6% (8)	
C	10,8% (46)	25% (7)	

* teste exato de fisher

Ainda em relação ao peso materno, considerando o peso pré-gravídico referido pela paciente, pudemos calcular não só o índice de massa corpórea [IMC = peso (kg)/ altura (m)²] como também o ganho de peso ocorrido durante a gravidez, além do ganho de peso verificado entre a primeira e a última consulta do pré-natal. O IMC pré-gravídico foi em média significativamente maior nas mulheres com pré-eclâmpsia (Tabela 27), fato que não ocorreu com os ganhos de peso que, como a Tabela 28 demonstra, foram discretamente menores nessas pacientes, embora tal situação acontecesse sem diferença estatística.

Tabela 26 – Variáveis biológicas numéricas, com atenção a vida sexual, número de consultas, peso, altura e quantidade de fumo, entre as gestantes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
Idade	15,73 (1,20)	15,39 (1,29)	0,169*
Menarca	11,98 (1,31)	12,04 (1,14)	0,880*
Coitarca	14,29 (1,22)	14,26 (1,32)	0,677*
Tempo de vida sexual	17,86 (12,29)	14,60 (10,76)	0,155*
Nº de parceiros sexuais	1,48 (0,99)	1,65 (1,44)	0,948*
Tempo de uso de anticoncepção	9,33 (7,59)	6,53 (4,01)	0,293*
Número de consultas	7,82 (2,76)	8,93 (3,52)	0,187*
Quantidade de fumo	7,67 (7,05)	8,67 (10,02)	0,978*
Peso no início do pré-natal	57957,73 (8573,66)	64194,64 (12899,13)	0,005*
Altura no início do pré-natal	158,27 (5,53)	159,96 (5,07)	0,115**

* teste Mann-Whitney

** teste t-Student

Tabela 27 – Índice de massa corpórea pré-gravídico entre as pacientes atendidas no SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
IMC	21,29 (2,63)	22,70 (3,34)	0,011*

* teste t-Student

Tabela 28 – Ganho de peso durante a gravidez (com peso pré-gravídico referido pela paciente) e durante o pré-natal (diferença entre primeira e última consultas) entre as pacientes atendidas no SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Como podemos observar na Tabela 29, analisado por categorias, o IMC pareceu ter distribuição diferenciada de frequências, mas não apresentou significado estatístico.

Figura 3 – Peso no início do pré-natal de adolescentes atendidas no SGACO-HC, comparando média e IC95% entre as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Tabela 29 – Faixas do índice de massa corpórea pré-gravídico entre as pacientes atendidas no SGACO-HC, comparando aquelas que desenvolveram pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

p-valor = 0,060 (teste exato de Fisher)

Em relação ao grupo DHEGGLOBAL, tivemos as mesmas tendências relatadas para o grupo DHEG na comparação com o restante das pacientes. Entretanto, neste grupo mais amplo registraram-se 5 pacientes (5,6%) que não tinham história de primipaternidade e que desenvolveram algum distúrbio hipertensivo. Por outro lado, o antecedente familiar para hipertensão arterial crônica foi mais comum, sendo

referido por 65% das gestantes ($p=0,135$). Alcançaram significância estatística os seguintes fatores: a classificação de peso (sobrepeso materno: C), o peso ao início do pré-natal (56.952 x 57.475 g), o IMC pré-gravídico (22,3 x 21,1), a altura da paciente (159,4 x 158,1 cm), e o número médio de consultas (8,7 x 7,6).

5.4.3. Variáveis Nutricionais

Como podemos observar pela análise da Tabela 30, nenhuma das variáveis derivadas da anamnese nutricional alcançou significância estatística. No entanto, chamamos a atenção para valores médios maiores no início e menores no final do pré-natal para o VCT, assim como discreta menor quantidade de Zinco no começo da avaliação, que se recuperou ao final da mesma. Notamos com interesse, por outro lado, a quantidade média referida de Cálcio ser um pouco elevada exatamente no grupo DHEG.

Tabela 30 – Quantidade média de nutrientes ingeridos, de acordo com interrogatório nutricional, entre as pacientes atendidas pelo SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
IMC	21,78 (2,95)	25,73 (6,48)	0,198**
VCT Início	2761,05 (972,68)	3212,97 (612,85)	0,310*
VCT Final	2246,95 (858,29)	1881,96 (911,69)	0,362*
Proteína início	107,93 (83,01)	93,34 (17,35)	0,804**
Proteína final	87,64 (42,75)	71,49 (59,12)	0,426*
Lipídios início	118,07 (54,19)	115,43 (9,45)	0,713**
Lipídios final	86,01 (41,07)	62,77 (40,49)	0,224*
Cálcio início	710,09 (353,79)	996,89 (520,07)	0,092*
Cálcio final	872,69 (554,68)	726,28 (542,40)	0,569*
Ferro início	17,65 (7,85)	16,71 (7,04)	0,795*
Ferro final	15,23 (7,61)	14,94 (9,61)	0,936*
Magnésio início	162,34 (71,58)	231,11 (130,72)	0,307*
Magnésio final	151,81 (79,69)	132,42 (100,33)	0,605*
Fósforo início	1231,03 (511,75)	1206,69 (652,46)	0,920*
Fósforo final	1203,38 (548,03)	941,48 (712,81)	0,313*
Zinco início	9,22 (5,42)	7,49 (3,97)	0,487*
Zinco final	9,99 (6,43)	12,08 (17,69)	0,548*

* teste t-Student

** teste Mann-Whitney

Tais tendências nos resultados nutricionais se mantiveram a grosso modo de forma semelhante no grupo DHEGLOBAL, também não existindo significância estatística para nenhuma variável.

5.4.4. Variáveis laboratoriais

Ao observarmos os resultados das variáveis laboratoriais, que estão apresentados na Tabela 31, percebemos comportamento estatisticamente distinto do ácido úrico, que se mostra em níveis mais elevados no grupo com pré-eclâmpsia, já com 32 sem, subindo ainda mais com 36 sem.

O Cálcio urinário, no entanto, apesar de apresentar uma média um tanto menor com 32 semanas, não conseguiu perfazer uma diferença notável pela estatística, só alcançando tal nível de significância com o exame realizado na 36ª semana, comentário este válido não só para a concentração como também para a quantidade total do íon na amostra urinária de 24 h.

Tais diferenças das variáveis entre os dois grupos pode ser melhor analisada do ponto de vista gráfico através das figuras 4 a 7.

Tabela 31- Concentrações médias de Ácido úrico sérico e Cálcio urinário e quantidade total de Cálcio urinário, em 2 épocas da gravidez, nas pacientes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	Época	DHEG		p-valor
		Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
Ácido úrico	32 sem	2,79 (1,41)	3,94 (1,52)	0,047*
Ácido úrico	36 sem	3,49 (2,76)	4,61 (1,36)	0,003*
Cálcio urinário	32 sem	179,86 (139,44)	137,83 (91,41)	0,333*
Cálcio urinário	36 sem	141,38 (93,18)	61,12 (44,63)	0,001*
Cálcio total unirário	32 sem	350,76 (1913,40)	190,99 (134,63)	0,860*
Cálcio total unirário	36 sem	207,02 (681,35)	80,25 (50,98)	0,030*

* teste Mann-Whitney

Figura 4 – Ácido úrico sérico na 32ª semana da gravidez de adolescentes atendidas no SGACO-HC, comparando média e IC95% entre as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Figura 5 – Ácido úrico sérico na 36ª semana da gravidez de adolescentes atendidas no SGACO-HC, comparando média e IC95% entre as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Quanto às pacientes do grupo DHEGGLOBAL, a tendência encontrada na análise destas variáveis foi a mesma. Entretanto, as únicas a alcançar significância estatística foram a concentração e a quantidade em 24h. do Cálcio urinário realizado com 36 semanas de gravidez.

Figura 6 – Concentração de Cálcio urinário na 36ª semana da gravidez de adolescentes atendidas no SGACO-HC, comparando média e IC95% entre as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Figura 7 – Quantidade total em 24 h. de Cálcio urinário na 36ª semana da gravidez de adolescentes atendidas no SGACO-HC, comparando média e IC95% entre as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

5.4.5. Variáveis Dopplervelocimétricas

Analisando os dados dispostos na Tabela 32, podemos observar que apenas a variável “local da placenta” alcançou significância estatística, tanto com 26 como com 30 semanas de gravidez, com maior risco para a doença na localização lateral da placenta.

Tabela 32 – Localização placentária e presença de Incisura em aa. Uterinas, de acordo com o lado placentário e a idade gestacional, em adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	DHEG		p-valor
	Não % (n)	Sim % (n)	
Local da Placenta 20 sem			
Anterior	43,86% (39)	40% (2)	0,317
Posterior	41,05% (41)	40% (2)	
Lateral	12,09% (11)	20% (1)	
Incisura no lado placentário 20 sem			
Não	72,4% (71)	100% (5)	0,322*
Sim	27,6% (27)	0% (0)	
Incisura de qualquer lado 20 sem			
Não	42,9% (42)	40% (2)	0,999*
Sim	57,1% (56)	60% (3)	
Incisura dos dois lados 20 sem			
Não	69,4% (68)	100% (5)	0,318*
Sim	30,6% (30)	0% (0)	
Local da Placenta 26 sem			
Anterior	44,6% (41)	42,9% (3)	0,034*
Posterior	42,4% (39)	28,6% (2)	
Lateral	13% (12)	28,6% (2)	
Incisura no lado placentário 26 sem			
Não	85,1% (86)	100% (7)	0,590*
Sim	14,9% (15)	0% (0)	
Incisura de qualquer lado 26 sem			
Não	58,4% (59)	85,7% (6)	0,240*
Sim	41,6% (42)	14,3% (1)	
Incisura dos dois lados 26 sem			
Não	80,2% (81)	100% (7)	0,344*
Sim	19,8% (20)	0% (0)	
Local da Placenta 30 sem			
Anterior	50,7% (35)	50% (4)	0,042*
Posterior	37,7% (26)	12,5% (1)	
Lateral	11,6% (8)	37,5% (3)	
Incisura no lado placentário 30 sem			
Não	90,8% (69)	87,5% (7)	0,567*
Sim	9,2% (7)	12,5% (1)	
Incisura de qualquer lado 30 sem			
Não	67,1% (51)	50% (4)	0,438*
Sim	32,9% (25)	50% (4)	
Incisura dos dois lados 30 sem			
Não	89,5% (68)	87,5% (7)	0,999*
Sim	10,5% (8)	12,5% (1)	

* teste exato de fisher

No entanto, ao examinar a Tabela 33, podemos observar que no exame realizado com 30 semanas 50% das pacientes pré-eclâmplicas tinham a presença de incisura em qualquer um dos lados (33% nas demais pacientes) e que esta incisura estava no lado placentário em 12,5% das vezes (9,2% nas demais pacientes). Além disso, nesta idade gestacional, a média da DIU e do lincis, que avaliam a profundidade da incisura, do lado não placentário foram algo maiores no grupo com pré-eclâmpsia, mesma tendência observada para a relação A/B, fosse no lado placentário ou não placentário, ou mesmo avaliando-se na média. Tais tendências não foram, entretanto, significativas do ponto de vista estatístico.

Tabela 33 – Variáveis numéricas obtidas com exame dopplervelocimétrico das aa. uterinas, com 20, 26 e 30 semanas da gravidez de pacientes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	Época	DHEG		p-valor
		Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
A/B não placent	20 sem	2,59 (1,08)	2,49 (1,28)	0,457*
A/B placent	20 sem	2,15 (0,65)	2,08 (0,37)	0,824*
A/B média	20 sem	2,37 (0,71)	2,28 (0,58)	0,771*
DIU não placent	20 sem	0,23 (0,44)	0,24 (0,43)	0,895*
DIU placent	20 sem	0,17 (0,35)	0,01 (0,03)	0,246*
lincis não placent	20 sem	1,10 (0,19)	1,08 (0,13)	0,797*
lincis placent	20 sem	1,09 (0,19)	1,01 (0,01)	0,246*
A/B não placent	26 sem	2,22 (0,64)	1,89 (0,29)	0,123*
A/B placent	26 sem	1,96 (0,34)	2,18 (0,87)	0,896*
A/B média	26 sem	2,09 (0,41)	2,03 (0,45)	0,461*
DIU não placent	26 sem	0,09 (0,28)	0 (0)	0,192*
DIU placent	26 sem	0,04 (0,10)	-0,07 (0,17)	0,103*
lincis não placent	26 sem	1,04 (0,12)	1 (0)	0,192*
lincis placent	26 sem	1,02 (0,06)	0,98 (0,04)	0,120*
A/B não placent	30 sem	1,99 (0,45)	2,41 (0,82)	0,202*
A/B placent	30 sem	1,88 (0,33)	2,06 (0,41)	0,237*
A/B média	30 sem	1,93 (0,32)	2,24 (0,60)	0,250*
DIU não placent	30 sem	0,08 (0,18)	0,27 (0,46)	0,147*
DIU placent	30 sem	0,04 (0,13)	0,04 (0,11)	0,776*
lincis não placent	30 sem	1,04 (0,09)	1,10 (0,17)	0,147*
lincis placent	30 sem	1,02 (0,07)	1,02 (0,05)	0,750*

* teste Mann-Whitney

Quanto às pacientes do grupo DHEGGLOBAL, a tendência observada nas variáveis foi praticamente a mesma, não se observando no entanto significância estatística no local da placenta, com 30 semanas.

5.4.6. Variáveis Clínicas

Podemos notar, da análise efetuada através da Tabela 34, que algumas variáveis clínicas associaram-se com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia nas gestantes adolescentes.

Até a metade da gravidez, nenhuma variável se demonstrou significativa, embora as médias fossem algo elevadas entre as afetadas. No entanto, a partir de 21 semanas, a variação de peso, calculado em gramas/semana e verificado em cada consulta pré-natal, já se associava de forma significativa com o futuro desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Em todas as faixas de idade gestacional consideradas, com a exceção do período entre 25 e 28 semanas, este parâmetro encontrou-se mais elevado nas pacientes que evoluíram hipertensas ao final da gravidez. Esta evolução no ganho de peso pode ser melhor analisado graficamente na análise da Figura 8.

Figura 8 – Evolução temporal do ganho médio de peso (g/sem) durante a gravidez de adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

A PA sistólica já apresentava tendência a ter uma média maior no grupo afetado na idade gestacional entre 21 e 24 semanas, mas só obtém a relevância necessária do ponto de vista estatístico com 25-28 semanas. A partir de então, mantém o padrão até o final da gravidez, o que pode ser visto através da Figura 9.

Tabela 34 – Variação semanal de peso, PA sistólica, diastólica e média, em cada consulta realizada durante o pré-natal, durante a gravidez de adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Variáveis	Época	DHEG		p-valor
		Não Média (dp)	Sim % (n) Média (dp)	
Variação de peso	6 a 15 sem	150,83 (507,49)	193,75 (293,95)	0,623*
PA sistólica	6 a 15 sem	108,50 (10,49)	112,22 (9,72)	0,258*
PA diastólica	6 a 15 sem	66,26 (8,25)	68,89 (7,81)	0,409*
PA média	6 a 15 sem	79,51 (10,65)	80,00 (5,91)	0,540*
Variação de peso	16 a 20 sem	455,66 (406,65)	347,56 (601,09)	0,950*
PA sistólica	16 a 20 sem	107,06 (10,66)	110,94 (13,19)	0,199*
PA diastólica	16 a 20 sem	65,27 (8,19)	67,81 (10,16)	0,347*
PA média	16 a 20 sem	80,87 (10,53)	81,69 (11,39)	0,539*
Variação de peso	21 a 24 sem	551,07 (549,03)	767,10 (496,73)	0,004*
PA sistólica	21 a 24 sem	107,77 (11,33)	112,29 (12,94)	0,129*
PA diastólica	21 a 24 sem	66,87 (8,42)	67,08 (6,41)	0,901*
PA média	21 a 24 sem	81,68 (9,41)	82,36 (8,52)	0,835*
Variação de peso	25 a 28 sem	631,39 (1087,04)	477,60 (713,54)	0,038*
PA sistólica	25 a 28 sem	107,97 (10,88)	118,77 (15,85)	0,001*
PA diastólica	25 a 28 sem	66,82 (8,24)	74,43 (11,22)	0,001*
PA média	25 a 28 sem	82,22 (9,14)	82,97 (8,93)	0,664*
Variação de peso	29 a 32 sem	494,66 (402,43)	628,04 (933,15)	0,001*
PA sistólica	29 a 32 sem	107,80 (10,97)	118,72 (12,75)	0,001*
PA diastólica	29 a 32 sem	66,97 (7,96)	74,68 (10,95)	0,001*
PA média	29 a 32 sem	82,13 (9,81)	80,20 (7,90)	0,432*
Variação de peso	33 a 36 sem	532,52 (951,06)	904,44 (835,37)	0,001*
PA sistólica	33 a 36 sem	109,39 (11,88)	129,36 (17,27)	0,001*
PA diastólica	33 a 36 sem	68,65 (9,62)	85,00 (13,39)	0,001*
PA média	33 a 36 sem	81,49 (9,29)	82,67 (14,48)	0,992*

* teste Mann-Whitney

Figura 9 – Evolução temporal do PA Sistólica durante a gravidez de adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Em relação à PA diastólica, nota-se o mesmo comportamento verificado com a sistólica. A PA do grupo de pacientes que desenvolverá pré-eclâmpsia se afasta de forma significativa, a partir de 25-28 sem, da PA das pacientes que se manterão normotensas. Afastamento esse cada vez mais notório com o desenrolar da gravidez, como podemos observar através da Figura 10.

Figura 10 – Evolução temporal do PA Diastólica durante a gravidez de adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

No tocante à pressão arterial média, apesar de ter valores médios aparentemente um pouco maiores no grupo que desenvolveu DHEG, excessão feita no período entre 29 e 32 semanas, em nenhum momento esta diferença entre os dois grupos se revelou significativa estatisticamente, como podermos ver na seqüência temporal demonstrada na Figura 11.

Outro aspecto clínico investigado foi a presença de anemia no início do pré-natal e o possível risco associado a esta situação, no sentido do desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Podemos analisar esta questão observando as Tabelas 35 e 36, onde surge uma tendência de maior ocorrência de anemia entre as pré-eclâmpticas quando o parâmetro é Hemoglobina < 11 g/dl, mas que desaparece por completo, quando o parâmetro é Hematócrito < 30 %.

Figura 11 – Evolução temporal do PA Média durante a gravidez de adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

Tabela 35 – Presença de anemia no começo do pré-natal, constatada através de Hemoglobina < 11 g/dl, entre adolescentes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

			DHEG		Total
			não	sim	
HB	>= 11	n	346	21	367
		%	86,1%	77,8%	85,5%
	< 11	n	56	6	62
		%	13,9%	22,2%	14,5%
Total		n	402	27	429
		%	100,0%	100,0%	100,0%

p-valor = 0,255 (teste exato de fisher)

A possível associação entre pré-eclâmpsia e infecção do trato urinário (ITU) também foi averiguada. Na Tabela 37, apresentamos dados que demonstram não haver este tipo de associação, pelo menos na presente amostra.

Finalmente, ao avaliarmos o comportamento das variáveis clínicas dentro do assim chamado DHEGGLOBAL, notamos as mesmas tendências observadas antes, para as pacientes com DHEG confirmada. No entanto, existiram algumas diferenças. A principal delas talvez tenha sido a precocidade em que a PA sistólica se distinguiu entre o grupo das normais e daqueles que evoluíram com hipertensão. Desde a primeira verificação, já com 6-15 semanas de gravidez, a PA sistólica se manifestou

significativamente mais elevada (113,29 x 107,13 – $p=0,001$), se mantendo assim até o final da gravidez. A diferença no sentido de maior ganho de peso das pacientes hipertensas também encontrou significância mais cedo, com 16-20 semanas. A PA arterial média, da mesma forma como no grupo DHEG, não alcançou diferença estatística significativa.

Tabela 36 – Presença de anemia no começo do pré-natal, constatada através de Hematócrito < 30%, entre adolescentes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

			DHEG		Total
			não	sim	
HT	>= 30	n	386	26	412
		%	96,0%	96,3%	96,0%
	< 30	n	16	1	17
		%	4,0%	3,7%	4,0%
Total	n		402	27	429
	%		100,0%	100,0%	100,0%

p-valor = 0,999 (teste exato de fisher)

Outra diferença importante diz respeito à maior frequência de anemia nas pacientes hipertensas do grupo DHEGERAL, 27,3% das quais tiveram Hb < 11 g/dl e 10,2% , Ht < 30%, enquanto as demais pacientes apresentaram tais índices em 11,1% e 2,3%, respectivamente, ambas as diferenças sendo significativas. A ocorrência de infecção urinária, por sua vez, foi similar nos 2 grupos, como anteriormente descrito para o grupo DHEG.

Tabela 37 – Presença de infecção urinária durante o pré-natal de adolescentes acompanhadas pelo SGACO-HC, comparando as que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais. São Paulo, 1997-2002

			DHEG		Total
			não	sim	
Infecção urinária	não	n	374	26	400
		%	91,2%	96,3%	91,5%
	sim	n	36	1	37
		%	8,8%	3,7%	8,5%
Total	n		410	27	437
	%		100,0%	100,0%	100,0%

p-valor = 0,717 (teste exato de fisher)

5.5. Análise Multivariada dos Fatores Predisponentes à DHEG

5.5.1. Análise Inicial: DHEG x todas as outras pacientes

Inicialmente, realizamos uma análise multivariada, incluindo no modelo de regressão logística as seguintes variáveis independentes, que tinham demonstrado significância na análise univariada, na diferença entre as pacientes com DHEG e todas as demais adolescentes:

- Cor (branca+parda vs. negra)
- Antecedente familiar de pré-eclâmpsia (não / sim)
- Ácido Úrico 32 sem
- Ácido Úrico 36 sem
- Variação de peso (média das semanas)
- PA Sistólica (média das semanas)
- PA Diastólica (média das semanas)
- Novo estado conjugal (amasiada+casada vs. solteira)
- IMC (variável contínua)

Incluímos também as variáveis 1ª gestação e PA Média, apesar de não terem tido significância na univariada, pela importância que têm na literatura.

Os resultados da análise multivariada, com os fatores que se mantiveram estatisticamente significativos estão dispostos na Tabela 38. Apresentamos os coeficientes do modelo de regressão com as correspondentes significâncias, a estimativa do *Odds Ratio* e seus respectivos intervalos de confiança, somente para as variáveis que permaneceram no modelo.

A Tabela 39 mostra as variáveis excluídas do modelo por não alcançarem nível crítico estatístico, como pode-se observar pelo valor de p.

Também foi calculado o teste de bondade de ajuste (“*Goodness-of-fit test*”), que visa verificar se o modelo se ajusta bem aos dados. O resultado do teste, com p-valor de 0,2061, demonstra que o modelo final foi bem ajustado aos dados

Tabela 38 – Resultados da Regressão Logística, nas adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais pacientes, apresentando as variáveis independentes, os coeficientes de regressão, nível de significância e *Odds Ratio* com IC95%. São Paulo, 1997-2002

Variável	Coeficiente (β)	p-valor	Odds Ratio - ($\exp(\beta)$)	IC 95% p/ OR
Constante	-4,374	0,001		
AF_DHEG	1,422	0,041	4,15	[1,06 ; 10,19]
Novo estado civil	1,012	0,032	2,75	[1,23 ; 4,62]
Acido úrico 32 sem	0,586	0,044	1,78	[1,01 ; 3,18]

p-valor (teste de bondade de ajuste) = 0,2061

Tabela 39: Variáveis excluídas do modelo de regressão logística entre as adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as com pré-eclâmpsia e as demais pacientes. São Paulo, 1997-2002

Variável	Significância
Cor	0,418
Ácido úrico 36 sem	0,247
Variação de peso	0,994
PA sistólica	0,403
PA diastólica	0,321
PA média	0,524
IMC	0,619
1ª Gestação	0,414

Pode-se interpretar o *Odds Ratio* como quantas vezes o paciente exposto ao fator de risco tem mais chance de ser *DHEG* do que o paciente não exposto. No caso de variáveis quantitativas este valor é calculado segundo o acréscimo de uma unidade, sendo necessário elevar o valor ao expoente que corresponde à diferença que se deseja investigar.

A partir da análise multivariada, as conclusões deverão ser feitas apenas para as variáveis que se mostraram estatisticamente significantes no modelo. Portanto, com base na Tabela 38, e por este modelo, poderíamos dizer que as pacientes com antecedente familiar de pré-eclâmpsia têm aproximadamente 4,15 vezes mais chance de desenvolver pré-eclâmpsia do que as demais adolescentes. Além disso, poderíamos dizer que as adolescentes que permanecerem solteiras até o final da gravidez terão 2,75 vezes mais chance de se tornarem pré-eclâmplicas. E aquelas

com ácido úrico elevado com 32 semanas terão um risco proporcional à diferença do valor do exame com a média populacional, que na nossa amostra era de 2,8, através da fórmula: $(1,78)^{(\text{diferença entre os escores})}$. Por exemplo, se o valor do exame for de 4,3, então o risco será igual a $1,78^{(4,3 - 2,8)} = 1,78^{1,5} = 2,37$. Ou seja, uma adolescente com ácido úrico de 4,3 mg/dl na 32ª semana terá um risco 2,37 vezes maior do que as demais pacientes em vir a desenvolver pré-eclâmpsia.

Por outro lado, nenhum modelo de regressão logística se ajustou aos dados relacionados ao grupo DHEGLOBAL, motivo pelo qual não apresentamos análise multivariada para este tipo de paciente.

5.5.2. Análise Alternativa: DHEG Pura x Apenas Normais

Quisemos avançar mais um pouco na análise dos resultados e intencionamos montar mais um modelo de regressão logística comparando a paciente com pré-eclâmpsia agora não mais contra todas as demais adolescentes, mas apenas contra aquelas sabidamente normais, ou seja, excluindo o grupo em que tínhamos dúvida no diagnóstico de pré-eclâmpsia, o grupo anteriormente denominado na metodologia como “Suspeita de DHEG”.

Agindo desta forma, queríamos comparar aquela paciente realmente pré-eclâmpsica com aquela realmente normal, procurando assim notar maior diferença nas características entre os dois grupos, o que poderia redundar em modelo de regressão mais bem ajustado e fidedigno, contando com a real interação entre as variáveis envolvidas.

Pensando dessa forma, refizemos as principais análises univariadas, que não se mostraram diferentes das anteriores, a não ser para as variáveis Altura inicial, Ganho de Peso durante a gravidez e durante o pré-natal, além da PA Média entre 25 e 28 semanas e entre 28 e 32 semanas, os quais demonstraram diferenças significativas entre os novos dois grupos, como podemos observar examinando a Tabela 40.

Tabela 40 - Variáveis numéricas, biológicas e clínicas, entre as adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando as pacientes com pré-eclâmpsia pura e as realmente normais. São Paulo, 1997-2002

Variável	DHEG Pura Média (dp)	Normais Média (dp)	p valor
Altura inicial	159,96 (5,06)	158,10 (5,53)	0,006*
Ganho de Peso durante a gravidez	24.873,42 (16.998,88)	22.115,40 (40.099,52)	0,001**
Ganho de Peso durante o Pré-Natal	12.821,42 (6.492,36)	10.664,82 (35.691,30)	0,001**
PAM – 25/28 sem	92,53 (11,51)	80,05 (8,05)	0,001**
PAM – 28/32 sem	91,43 (14,37)	80,19 (8,60)	0,001**

*Teste t-Student

**Teste Mann-Whitney

A partir desta reavaliação, procuramos outro modelo de regressão, incluindo todas as variáveis com significância estatística pela nova análise univariada. Com este modelo mais variáveis que se revelaram significativas, mantendo a correlação estatística independente com o diagnóstico final de DHEG pura. Estas variáveis e seus níveis de significância, com os novos índices do modelo de regressão estão dispostos na Tabela 41.

Tabela 41 – Resultados da Regressão Logística, nas adolescentes acompanhadas no SGACO-HC, comparando apenas as com pré-eclâmpsia pura e as verdadeiramente normais, apresentando as variáveis independentes, os coeficientes de regressão, nível de significância e *Odds Ratio* com IC95%. São Paulo, 1997-2002

Variável	Coeficiente (β)	p-valor	Odds Ratio - ($\exp(\beta)$)	IC 95% p/ OR
Constante	-2,356	0,078		
AF_DHEG	1,042	0,045	2,83	[1,21 ; 11,36]
Novo estado civil	0,678	0,026	1,96	[1,09 ; 4,32]
Cálcio total 36 sem	-0,427	0,049	0,652	[0,12 ; 0,95]
Peso_ini	0,853	0,012	2,35	[1,57 ; 3,78]
Acido úrico 36 sem	0,758	0,044	2,13	[1,01 ; 5,23]

Podemos notar que foram excluídos do modelo, por não se adequarem estatisticamente, o Ácido Úrico com 32 semanas e a PA Média, apesar da significância na univariada. Surgem com relevância no novo modelo, mais ajustado, a Calciúria e o Peso ao início do pré-natal.

O mesmo comentário antes feito é aqui aplicável a princípio. Os resultados demonstram que o antecedente familiar de DHEG quando presente fornece um risco 2,83 vezes maior para a paciente vir a ter pré-eclâmpsia, assim como de 1,96 vezes para o evento se ela continuar solteira até o final da gravidez.

Para as variáveis contínuas, vale aquele mesmo raciocínio, com a fórmula para o ácido úrico de 36 semanas sendo 2,13 ^(diferença dentre os escores). Por exemplo, se o exame for igual a 4,8 mg/dl, então o risco será de $2,13^{(4,8-2,8)} = 2,13^{(2)} = 4,53$ vezes maior do que a média das adolescentes realmente normais. Para a calciúria, o raciocínio seria algo diferente, pois quanto maior o valor, menor o risco para a doença. Assim, valores iguais a 230 mg em 24 h, por exemplo, representariam, em relação à média da pacientes normais (que foi de 223 mg/24h), um risco = $0,652^{(230-223)} = 0,652^{(7)} = 0,050$. Ou seja, uma chance de 95% de não apresentar a doença.

5.6. Análise do Valor Preditivo de fatores associados à DHEG

Intencionamos nesta fase da análise dos dados avaliar, a partir dos vários fatores relacionados estatisticamente com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, quais poderiam funcionar como teste preditivo da doença. A confecção de um teste preditivo seria interessante no sentido de realizar diagnóstico mais precoce da doença e tratá-la adequadamente.

Ao se pensar na realização de um teste preditivo importaria saber em que nível de corte se faria a presunção do diagnóstico, estudando com este parâmetro quais seriam a sensibilidade e especificidade do teste.

Para estabelecer este nível de corte, um bom recurso seria a análise das chamadas *Receiver Operator Characteristic Curves* (Curvas de Operação Característica), ou curvas ROC, onde se estudam concomitantemente quais seriam os melhores índices de sensibilidade e especificidade para uma determinada variável na sua correlação com certo diagnóstico, conseguindo assim estabelecer os melhores e mais adequados níveis de corte.

Desta forma, estaremos examinando em seqüência as variáveis Ácido úrico com 32 e 36 semanas, concentração de Cálcio urinário com 32 e 36 semanas, Quantidade total de Cálcio urinário com 32 e 36 semanas, variação semanal do peso entre 28 e 36 semanas, PA Sistólica entre 28 e 36 semanas, PA Diastólica com 28 e 36 semanas e PA Média entre 28 e 36 semanas para prever prê-eclâmpsia.

Em seguida, apresentaremos as curvas ROC que correspondem às representações gráficas, com sensibilidade e especificidade, para cada uma das variáveis em diferentes pontos de corte.

5.6.1. Ácido úrico com 32 semanas

Podemos observar da análise da Figura 12, que o melhor nível de corte encontrado foi o valor de 4,15, com sensibilidade de 66,7% e Especificidade de 99,94%.

Figura 12 – Curva ROC do Ácido Úrico com 32 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.2. Ácido úrico com 36 semanas

Podemos observar, examinando a Figura 13, que o melhor nível de corte foi com o valor de 4,75, oferecendo sensibilidade de 50% e especificidade de 88,20%.

Figura 13 – Curva ROC do Ácido Úrico com 36 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.3. Cálcio urinário total com 32 semanas

Podemos observar através da figura 14 que o melhor nível de corte encontrado foi com o valor de 233,90, o que confere sensibilidade de 33,3% e Especificidade de 73,5%

Figura 14 – Curva ROC do Cálcio urinário total com 32 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.4. Cálcio urinário total com 36 semanas

Podemos notar, a partir da figura 15, que o melhor nível de corte encontrado foi com 82,25, resultando em Sensibilidade de 50% e Especificidade de 32,4%.

Figura 15 – Curva ROC do Cálcio urinário total com 36 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.5. Concentração urinária de Cálcio com 32 semanas

Podemos observar, examinando a Figura 16, que o melhor nível de corte foi com o valor de 141,20, oferecendo sensibilidade de 50% e especificidade de 58,80%.

Figura 16 – Curva ROC da Concentração urinária de Cálcio com 32 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.6. Concentração urinária de Cálcio com 36 semanas

Podemos observar através da figura 17 que o melhor nível de corte encontrado foi com o valor de 120,40, que confere sensibilidade de 50,0% e especificidade de 58,80%.

Figura 17 – Curva ROC da Concentração urinária de Cálcio com 36 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.7. PA Sistólica entre 28 e 32 semanas

Notamos através da Figura 18 que o melhor nível de corte foi com a pressão de 107,50, derivando sensibilidade de 61,3% e especificidade de 38,30%.

Figura 18 – Curva ROC da PA Sistólica entre 28 e 32 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.8. PA Diastólica entre 28 e 32 semanas

Observa-se com a Figura 19 que o melhor nível de corte encontrado foi na PA de 67,50, que fornece sensibilidade de 64,50% e especificidade de 41,80%.

Figura 19 – Curva ROC da PA Diastólica entre 28 e 32 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.9. PA Média entre 28 e 32 semanas

Podemos observar com a Figura 20 que o melhor nível de corte encontrava-se com a PA de 82,50, que confere sensibilidade de 77,40% e especificidade de 54,20%

Figura 20 – Curva ROC da PA Média entre 28 e 32 semanas. São Paulo, 1997-2002

5.6.10. Variação semanal do peso entre 28 e 32 semanas

Podemos notar, a partir da figura 21, que o melhor nível de corte encontrado foi de 529g, resultando em sensibilidade de 51,60% e especificidade de 54,80%.

Figura 21 – Curva ROC da Variação semanal de peso, entre 28 e 32 semanas. São Paulo, 1997-2002

Da análise de todas essas curvas ROC, podemos construir um quadro como o representado na Tabela 42, com os melhores índices de sensibilidade e especificidade de cada teste preditivo, podendo então compará-los entre si.

Da observação deste quadro, podemos notar que o teste com maior sensibilidade seria o da PA Média entre 28 e 32 semanas, que contaria com 77,40%. O segundo em sensibilidade seria o do Ácido Úrico com 32 semanas. Destes testes, o mais específico seria também o do Ácido Úrico com 32 semanas. Acompanhari-o em segundo lugar o Ácido Úrico com 36 semanas.

Assim, poderíamos reconhecer como tendo adequado desempenho preditivo, na somatória de especificidade e sensibilidade, os seguintes testes, por ordem decrescente: Ácido úrico com 32 sem., Ácido úrico com 36 sem.; PA Média entre 28 e 32 sem., Concentração de Cálcio urinário com 32 e 36 semanas, Calciúria total em 24 h com 32 sem., Variação Semanal de Peso entre 28 e 32 sem., PA Diastólica entre 28 e 32 sem., e PA Sistólica entre 28 e 32 sem.

Tabela 42 – Melhores taxas de sensibilidade e especificidade através da curva ROC dos testes preditivos de pré-eclâmpsia entre adolescentes acompanhadas no SGACO-HC. São Paulo, 1997-2002

Teste Preditivo	Nível de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Ac. Úrico 32 sem	4,15	66,7	99,94
Ac Úrico 36 sem	4,75	50	88,20
Ca Ur Total 32 sem	233,90	33,3	73,5
Ca Ur Total 36 sem	82,25	50	32,4
[Ca] urina 32 sem	141,20	50	58,80
[Ca] urina 36 sem	120,40	50	58,80
PAS 28-32 sem	107,50	61,30	38,30
PAD 28-32 sem	67,50	64,50	41,80
PAM 28-32 sem	82,50	77,40	54,20
Var. Peso 28-32 sem	529	51,60	54,80

6. DISCUSSÃO

6.1. Incidência de Pré-eclâmpsia

Inicialmente, algumas palavras sobre os critérios utilizados não só para o diagnóstico, mas também para a seleção das pacientes.

Quisemos estudar somente pacientes sem patologias, porque nosso desejo era entender as reais causas da pré-eclâmpsia pura neste grupo etário específico. Ao englobar pacientes com nefropatia, colagenose ou hipertensão prévia, poderíamos até ter uma incidência maior de pré-eclâmpsia, mas ela iria se sobrepor a um quadro materno pré-estabelecido, com difícil separação entre as duas situações nosológicas.

Quanto à malformação fetal, ela também aumenta o risco para pré-eclâmpsia, como o estudo populacional de Conde-Agudelo; Belizán (2000) tão bem expôs. Entretanto, no dia-a-dia do atendimento ambulatorial, por diversas vezes nos defrontamos com a difícil tarefa da comunicação deste tipo de diagnóstico fetal e notamos como a pressão arterial materna frequentemente se eleva, frente à angústia emocional vivida pela paciente, sendo na maioria das vezes alteração efêmera e sem maiores consequências. No entanto, ao entendermos ser parte da fisiopatologia da DHEG o *stress* psicossocial, hipótese esta bem plausível por todas as questões levantadas na literatura, ter dentro do estudo uma paciente já estressada por motivos bem específicos como a preocupação com a malformação de sua criança, faz perder importância outros aspectos também estressantes da vida do adolescente.

Entendemos assim ter sido de bom alvitre a exclusão deste tipo de paciente. O modelo que temos em mãos com esta amostra homogênea de adolescentes sem patologias e bem acompanhadas é limpo, claro e muito útil para o raciocínio que teremos de iniciar agora.

Os 6,14% de incidência que logramos alcançar no presente estudo é matéria para muitas considerações. É incidência baixa em termos nacionais e até mesmo em comparação com antigos dados levantados no próprio serviço. Será nossa população diferente daquela estudada em outros levantamentos?

Em que pesem as considerações de Ribeiro et al (2000), reconhecendo mudanças significativas na população obstétrica de adolescentes nos últimos 15 anos, seja no aspecto de escolaridade, estado civil ou no uso do sistema de saúde, parece-nos que a questão fundamental não é tanto o tipo de paciente estudado, mas sim o tipo de assistência, a forma do estudo e os critérios estabelecidos para o diagnóstico da doença.

Ao nos determos na cifra consignada para todas as formas de hipertensão reconhecidas na gravidez destas jovens, as quais juntas formariam o grupo da DHEGLOBAL, podemos ter alguma luz para analisarmos melhor esta questão. Os 19,74% verificados junto a este grupo relembra muitas outras incidências principalmente nacionais, por volta dos 20%. A maioria desses trabalhos, com altas cifras da doença, não esclarecem adequadamente os critérios utilizados e provavelmente devem ter diagnosticado DHEG em quem apenas teve um episódio de hipertensão transitória e que nunca viria a ter proteinúria nem outras repercussões mais sérias da doença que ora estudamos.

Esta questão metodológica é essencial, para progredirmos no estudo da pré-eclâmpsia. Sem uma boa definição da doença, torna-se impossível comparar os diversos resultados presentes na literatura e tirar conclusões desta análise.

Em relação às cifras de nosso serviço, podemos afirmar que as incidências anteriormente relatadas (Bittar et al, 1991; Galletta et al, 1995; Galletta et al, 2000) e que apresentam nítido declínio com o tempo (15, 12 e 9%, respectivamente) estão em parte relacionadas com questões metodológicas, porque os critérios diagnósticos destes trabalhos não tinham sido tão rígidos como no presente estudo, mas certamente estão associadas com uma maturidade cada vez maior da equipe

multiprofissional, que trabalha com a mesma filosofia de atendimento há cerca de 15 anos, abordando a adolescente de forma compreensiva e global.

Não temos dúvida alguma, baseados até na análise da literatura, que a assistência multiprofissional diminui a incidência e as complicações da pré-eclâmpsia entre as adolescentes, como o trabalho de meta-análise de Scholl et al (1994) tão bem demonstrou. É o que temos percebido também em nossa prática, onde a assistência conjunta a vários aspectos relevantes na vida destas jovens, sejam psico-emocionais, familiares, escolares, nutricionais ou de higiene, certamente interferiu no resultado obstétrico. A elaboração do presente estudo vem adicionar mais informação a esta questão, colaborando no sentido de não só esclarecer sobre a real incidência da doença, mas também na investigação adicional sobre quais seriam os fatores mais importantes na gênese do distúrbio hipertensivo, com vistas a uma abordagem diferenciada do problema no atendimento que se fornecerá doravante, por esta mesma equipe multiprofissional.

Chama a atenção, na análise da literatura nacional pertinente, que os menores índices de pré-eclâmpsia sejam justamente em serviços com assistência multiprofissional (Monteiro et al, 1995; Galletta et al, 2000) ou naqueles particulares (Aleixo, 1991; Vitiello, 1988), onde as pacientes têm acesso a um pré-natal diferenciado. Certamente, a cobertura e o tipo de assistência pré-natal seriam fatores decisivos no risco para pré-eclâmpsia. Este fato é muito importante para a nossa realidade brasileira, para que se estimule o surgimento de mais e mais grupos multidisciplinares de atendimento pré-natal.

Estamos falando de um grupo de gestantes sem apoio familiar ou social, iniciando o pré-natal tardiamente, com grande inadequações alimentares, de baixo nível sócio-econômico, baixa escolaridade e solteiras em sua grande maioria. Apesar deste perfil plenamente desfavorável, obtivemos apenas 6,14% de pré-eclâmpsia. Isto é muito pouco, considerando as características das pacientes do grupo. Possivelmente, se este mesmo grupo fosse atendido há dez anos atrás, a cifra seria de 15% (Bittar et al, 1991); se fosse há quinze anos, seria de 20 a 30% (Mathias et al,

1985b). O protocolo de assistência médica continua o mesmo, os médicos também têm as mesmas condutas, as pacientes possuem praticamente o mesmo perfil. O que mudou foi o contato cada vez maior e mais maduro entre os profissionais. Este é o caminho para uma melhor assistência pré-natal e para melhores condições de saúde no Brasil.

6.2. Repercussões Maternas

Podemos observar pela análise dos resultados, que a incidência de complicações maternas relacionadas à pré-eclâmpsia foi relativamente baixa. A tendência a maior número de casos de hemorragia e infecção puerperal provavelmente estaria relacionada a maior frequência de parto cesárea neste grupo de pacientes. A cesariana, esta sim, seria talvez a maior repercussão materna associada ao diagnóstico da doença, estando presente em cifras maiores até do que a média geral do serviço, que se encontra por volta dos 50%, reflexo do fato de ser um hospital terciário, que atende a grande número de casos graves e complexos.

As razões para este fato poderiam estar relacionadas com possível maior frequência de sofrimento fetal na pré-eclâmpsia, mas nas pacientes estudadas isto se deveu a maior presença de distocia funcional e desproporção céfalo-pélvica, em detrimento do sofrimento fetal, que só surgiu como 3ª indicação, sem correlação estatística com a hipertensão.

Realmente, houve maior uso da indução do trabalho de parto para as adolescentes acometidas, indução esta reconhecida como grande fator predisponente para a distocia funcional, já relevada antes por trabalho prévio do Setor (Lippi et al, 2000), mesmo porque o início farmacológico de um processo fisiológico com tal complexidade tem em si o risco da frustração. No entanto, é o preço que se paga para se tentar a via baixa, quando a patologia nos impõe a interrupção da gravidez. Por outro lado, esta indução ocorreu geralmente ao final da gravidez pois, como veremos nos aspectos neonatais, não houve aumento da prematuridade e nem do baixo peso fetal.

Aliás, a tendência demonstrada em existir recém-nascidos com peso em média maiores e a maior frequência de fetos grandes para a idade gestacional (GIG) podem estar relacionados com a grande quantidade de indicações por desproporção céfalo-pélvica entre as pacientes com pré-eclâmpsia, comparativamente com as demais.

A presença mais frequente de anestesia tipo bloqueio também se correlaciona com o predomínio do parto cesárea na população de estudo, sendo as mais utilizadas para esse tipo de parto exatamente a raquidiana e o duplo bloqueio (Raqui + Peri), as duas que mais sobrepujaram as demais nas indicações. A anestesia local, por sua vez, relaciona-se quase que exclusivamente com o parto normal. Desta forma, sua baixa frequência acompanha coerentemente a também baixa frequência do parto normal nesse grupo.

Embora alguns possam imaginar que o parto na paciente com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia seria mais rápido em decorrência da isquemia uterina, não foi isso o que observamos na análise dos dados. O tempo médio de trabalho de parto entre as pré-eclâmpticas foi levemente maior do que nas demais adolescentes, embora não houvesse diferença significativa entre as médias. O menor tempo de internação verificado junto às pacientes do grupo DHEG, por outro lado, pode ser explicado a partir do maior número de cesarianas, muitas das quais por sofrimento fetal e desproporção céfalo-pélvica, onde o tempo de permanência no Centro Obstétrico costuma ser pequeno, sendo a intervenção decidida prontamente.

6.3. Repercussões Perinatais

A repercussão neonatal mais importante na análise dos dados sem dúvida nenhuma foi o maior risco apresentado pela adolescente com pré-eclâmpsia de dar à luz um recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) ou então um recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG), sendo que ambas as situações estariam a princípio envolvidas com maior morbidade em nível de berçário.

Apesar desta razoável e temível possibilidade, não conseguimos perceber maior número de complicações neonatais nestas crianças, ainda que a frequência encontrada de desconforto respiratório e asfixia grave tenha nos impressionado sobremaneira, mesmo na ausência de significância estatística.

Possivelmente, foi por causa da maior frequência de recém-nascidos PIG e GIG e da quantidade um pouco maior de crianças com desconforto respiratório e asfixia neonatal, que encontramos a cifra também um tanto mais elevada de utilização das unidades de médio e alto risco do berçário, uma vez que tais recém-nascidos certamente inspiravam maior cuidado nas primeiras horas de vida. O pequeno número de casos com complicações neonatais não nos permitiu estabelecer com segurança qual seria o real risco envolvido, mas as cifras reveladas nos levam a pensar no sentido de um real risco para morbidade nos filhos de adolescentes com pré-eclâmpsia.

Por outro lado, este risco, mesmo se presente, não levou a maior mortalidade, pois não ocorreu nenhum óbito, nem fetal, nem neonatal, no grupo de estudo, o que nos tranquiliza na percepção de que a assistência prestada, apesar do risco envolvido, foi plenamente adequada. Todavia, ao avaliarmos os óbitos ocorridos no grupo controle, vemos frequência não desprezível de mortes inexplicadas, a comprovar quão grande é o risco perinatal em adolescentes que faltam à consulta e que não estão acostumadas a cuidar nem de sua saúde, nem tampouco de seu filho.

Os dois óbitos neonatais precoces e os quatro óbitos fetais fornecem uma cifra de mortalidade perinatal de 1,41%, superior àquela descrita no serviço (Kahhale et al, 1991a) para a pré-eclâmpsia leve (1,2%), mas inferior a da população geral de hipertensas (5,1%) alguns anos antes. Mesmo ao se considerar o pequeno número de casos para conclusões definitivas, descobrir mortalidade neonatal nas pré-eclâmplicas menor do que no grupo geral de adolescentes é grata surpresa, principalmente com a consciência que a mortalidade exibida pelo total de pacientes já seria comparável ao da doença em questão.

Parece que, com a suspeita e o diagnóstico precoces de pré-eclâmpsia que conseguimos fazer no SGACO-HC, foi possível obter resultados surpreendentemente satisfatórios, sendo variáveis como peso do RN, idade gestacional no parto, Apgar de 1º e 5º minutos e pH de cordão, senão melhores, pelo menos comparativamente semelhantes aos das adolescentes sem DHEG.

Fortalece esta idéia da melhor assistência às adolescentes com DHEG o encontro de maior número de consultas, em média, para estas pacientes do que para as demais, tendência esta que obtém sua significância estatística, quando avaliamos o grupo DHEGGLOBAL.

6.4. Fatores Predisponentes: Variáveis Socioculturais

Apesar de vários investigadores acreditarem no inter-relacionamento entre baixo nível sócio-econômico e pré-eclâmpsia, sendo a opinião mais relevante a de Marchetti e Menaker (1950), não conseguimos observar esta associação pelos dados do nosso grupo de estudo. Houve uma tendência, não confirmada estatisticamente, de menor renda familiar em média, assim como a moradia em favela um pouco mais freqüente, entre as hipertensas. Entretanto, temos de lembrar que não fomos os únicos a não observarmos esta diferença. Nelson também não notou diferença econômica nos casos de Aberdeen. A bem da verdade, nenhum dos grandes ensaios epidemiológicos da atualidade apresentam conclusões sobre a questão econômica.

Os dados de escolaridade também não diferiram entre os dois grupos, apenas existindo uma média algo menor na média dos anos de escola para as com DHEG, sem significância estatística. Enquanto Conde-Agudelo; Belizán (2000) descobrem risco aumentado ($RR=1,72$) nas com escolaridade secundária, González observam o contrário, com diminuição de risco ($RR=0,2$) naquelas com algum estudo, comparativamente às analfabetas, dado este também compartilhado por Mittendorf et al (1996), que relatou risco 2 vezes maior naquelas com escolaridade *< high school*, risco este que persistia após a análise multivariada.

Dados mais da esfera psicológica e cultural, como trabalho durante a gravidez, imigração, desejo pela gravidez, também não alcançaram significância estatística na discriminação entre o grupo DHEG e as restantes. Porém, entre o grupo DHEGGLOBAL e as outras, notaram-se diferenças significativas na procedência de outro estado e em estar trabalhando durante a gravidez. Neste sentido, Klebanoff et al (1990) já tinham salientado o fato de que médicas residentes, submetidas a trabalho estressante, teriam mais pré-eclâmpsia, assim como González et al (2000) também observaram risco quase duas vezes maior para a doença hipertensiva nas pacientes que estiveram trabalhando durante o período gestacional. Alguns outros ensaios demonstram a mesma tendência, sendo que talvez a pouca significância alcançada na presente amostra esteja relacionada ao pequeno número de adolescentes que estiveram trabalhando durante a gravidez (11,8%).

Contudo, o fator sociocultural de maior importância foi sem dúvida alguma o estado conjugal da paciente. Curiosamente, não alcançou nível de significância o estado civil no começo da gravidez, mas apenas no final, onde a situação solteira se associava com risco indubitavelmente maior. Talvez pela cifra nada desprezível (19,3%) de jovens que mudaram seu estado conjugal durante a gravidez, este dado tenha perdido seu valor quando verificado no começo do pré-natal, pois realmente o apoio que mais importaria seria durante a gravidez e no pós-parto inicial. Podemos pensar que algumas das solteiras no começo do pré-natal contaram com a presença assídua do seu namorado ou companheiro durante a gravidez, e que foram exatamente elas que acabaram se casando no pós-parto. Porém, as mulheres que estavam solteiras no final da gravidez e no puerpério provavelmente assim permaneceram durante toda a gravidez, sem qualquer tipo de apoio conjugal. Por outro lado, aquelas poucas que estavam com algum tipo de apoio durante o pré-natal, seja através do namorado ou do marido, e que se encontravam solteiras ao final do processo, certamente passaram por discussões e atritos durante a gravidez, tendo sido influenciadas por considerável nível de *stress*.

Este dado tem sido discutido na literatura já há algum tempo. Osbourne, por exemplo, estabelecia em 1981 que as mulheres solteiras tinham menos hipertensão (140x90) do que as casadas, mas dizia que 43% das adolescentes tinha se casado durante a gravidez, em taxa duas vezes maior do que as adultas, que se casaram em apenas 20% das vezes. Entretanto, Saftlas (1990), analisando os dados de parto de milhões de americanas, estabelecia um risco 30% maior ($RR=1,3$) de pré-eclâmpsia nas solteiras, independentemente da idade da paciente, ao mesmo tempo em que encontrava risco cerca de 2 vezes maior para a adolescente. Perez et al (1998) ainda que tenham observado mais pré-eclâmpsia nas adolescentes, notaram igual taxa do diagnóstico entre as solteiras e as casadas, o mesmo não ocorrendo entre as adultas, onde as casadas tinham 6,2% de incidência, enquanto as solteiras, 9,1%. Como o grupo multidisciplinar onde eles trabalhavam era especialmente dirigido às adolescentes solteiras, podemos imaginar que este trabalho tenha diminuído as taxas de pré-eclâmpsia preferencialmente dentro deste sub-grupo mais vulnerável.

Por outro lado, temos que a maioria dos trabalhos que revelam maior risco para a pré-eclâmpsia nas adolescentes, também descrevem maior porcentagem de mulheres solteiras neste grupo. Como exemplo podemos enumerar: Battaglia et al (1963), Stearn (1963), Utian (1967), Coates (1970), Palacino (1972), Contreras (1973), Duenhoelter et al (1975), Valente et al (1977), Aliaga et al (1985), Mathias et al (1985a), Viçosa et al (1987), Avila; Angarita (1993) e Rodrigues et al (1993). Todavia, aqueles trabalhos que relatam maior frequência de mulheres casadas entre as suas adolescentes, também referem baixos índices de pré-eclâmpsia, apesar algumas vezes do baixo nível sócio-econômico e alta taxa de mulheres primigestas. Como exemplo, teríamos: Baird et al (1958), Semmens; McGlamory (1960), Khwaja et al (1986), Mahomed et al (1989), Rahman et al (1989) e Bhalerao et al (1990).

Seguindo tal raciocínio, teríamos alguns trabalhos que fariam exceção ao disposto acima. Vitiello (1988), por exemplo, apresenta apenas 9,4% de toxemia, mas possui em sua casuística 90% de jovens solteiras. Porém, devemos lembrar que suas pacientes abortaram em 80% das vezes, não havendo descrição da situação conjugal naquelas que decidiram manter a gravidez. Imagina-se que quase todas as

casadas levaram a gestação à frente. Dwyer (1974), apesar de trabalhar com 82% de adolescentes solteiras, revela incidência de pré-eclâmpsia de apenas 1,73%; mas, assim como Youngs et al (1977), que tem 3% da doença em grupo com maioria de solteiras, possuem assistência multiprofissional, a qual teve ter contribuído para a minoração de tais índices.

Outra exceção seriam os dados de Pinto e Silva (1982), onde a incidência de “toxemia” seria praticamente a mesma entre adolescentes e adultas (19,2% e 18%), apesar das primeiras serem solteiras em 46,1% das vezes e as últimas em apenas 25,8%. Entretanto, devemos notar que não se descrevem os critérios diagnósticos para pré-eclâmpsia.

Outros autores nacionais também trazem dados pouco consistentes com a teoria de maior risco para as solteiras. Amar et al (1990), apesar da cifra de 62,5% de solteiras, encontrou apenas 6% de “toxemia”, a qual também não tinha critérios diagnósticos definidos. Madi (1987) apresenta situação semelhante, com 60% de solteiras e 4,3% de hipertensão, mas isto computado em apenas 46 pacientes. Por fim, Beleza Filho et al (1984) descreve população com 44% de casadas, coabitação em 68% das vezes e diagnóstico de pré-eclâmpsia em 12,3% delas, incidência que poderíamos considerar como sendo mediana.

Aqui se encontra o maior problema a ser visto nesta questão. Grande parte dos trabalhos é retrospectivo e se fia nos dados de estado conjugal presentes nos prontuários hospitalares. Nossa experiência pessoal na revisão de prontuários é de que constantemente este dado está incorretamente preenchido, e disso não saberíamos se a paciente não retornasse após o parto, para então a questionarmos pessoalmente a esse respeito. Geralmente, o pessoal técnico do registro, ou mesmo os internos e médicos residentes, consideram apenas duas possibilidades: casada ou solteira, esquecendo da união consensual, à margem do registro civil.

Na nossa avaliação dos dados, unimos as casadas com as amasiadas, separando da análise as verdadeiramente solteiras, que não coabitavam com o

parceiro. Estas são as pacientes para as quais identificamos o risco e não para as outras. Infelizmente, não podemos comparar nossos dados a este respeito com vários dos trabalhos nacionais, pois há uma tendência - talvez própria da nossa cultura - de considerar toda mulher sem a certidão de casamento civil como sendo solteira. No entanto, o papel que irá desempenhar e o *stress* que vivenciará não dependem desta burocracia oficial.

Alguns, como Chesley, acreditam que o risco do estado civil solteira estaria subordinado a outro fator de risco mais importante, que seria a primiparidade. Não concordamos em absoluto. Mesmo porque a contribuição trazida pelo trabalho de Deisher et al (1991) nos faz refletir no sentido contrário. Estudando apenas prostitutas, em sua maioria múltiparas e solteiras, estes autores encontram a incidência de 15% de HIG, inesperada para uma população com vários parceiros e gestações prévias.

Se isto não bastasse, apoiamo-nos em nossos próprios dados, uma vez que, colocando no mesmo modelo estatístico as variáveis paridade e estado conjugal, a única que revelou significância com independência foi o estado conjugal ao final da gravidez, demonstrando não haver inter-dependência tão relevante assim entre esses fatores.

Reforça nossa visão o grande trabalho epidemiológico do CLAP (Conde-Agudelo; Belizán, 2000), que notou, na sua análise multivariada, que a nuliparidade e o fato da mulher estar afastada do pai da criança eram fatores de risco independentes um do outro.

Após termos examinado na literatura disponível tantos trabalhos sobre gravidez na adolescência e pré-eclâmpsia, sentimo-nos à vontade para dizer que este tipo de abordagem sobre o estado conjugal no pós-parto e sua interferência com a DHEG é inusitado e inédito. A comparação de dados sobre esta visão de risco fica difícil até mesmo com trabalhos do nosso setor anteriormente realizados. Por exemplo, Kahhale et al (2000) avaliaram prospectivamente 264 pacientes do

SGACO-HC e encontraram que 48,7% da população geral de adolescentes era solteira e vivia apenas com sua família, enquanto 27,4% moravam sozinhas com o companheiro e outros 24% moravam com ele, na casa dos pais, ao início do pré-natal. Tais frequências foram diferentes nas 14 gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia, pois apenas 7,1% delas eram solteiras e 64,3% viviam sozinhas com o companheiro. Estes dados foram tomados de entrevistas individuais nas primeiras semanas de acompanhamento pré-natal e não sabemos como se relacionariam com o pós-parto. Possivelmente, algumas dessas pacientes, unidas ao seu companheiro no começo do pré-natal, separaram-se dele no transcorrer da gravidez e este processo deve ter tido alto nível de *stress*, possivelmente associado com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Entretanto, essa é apenas uma presunção, que necessita ser melhor investigada posteriormente.

Aliás, a associação entre *stress* e pré-eclâmpsia tem sido uma questão cada vez mais investigada nos dias atuais. Spinillo et al (1995), por exemplo, baseados na intensidade e tipo do trabalho, assim como a postura e o número de horas gastas semanalmente nesta atividade, chegaram à conclusão de que as mulheres expostas a atividade moderada ou intensa tinham risco duas vezes maior de pré-eclâmpsia do que aquelas com nível leve de atividade, descrevendo adicionalmente risco diminuído daquelas que trabalhavam em escritório, em comparação com as desempregadas.

As escriturárias poderiam até ter o mesmo nível de atividade do que as sem trabalho algum, mas certamente estariam submetidas a menos *stress*. Neste sentido, são interessantes os resultados da pesquisa de Klonoff-Cohen et al (1996), que relatavam risco para a doença 3 vezes maior nas mulheres empregadas em serviços estressantes, caracterizados como aqueles com baixa amplitude de decisão e alta demanda psicológica. Outrossim, as pacientes que trabalhavam na gravidez, mesmo que em funções com pouco *stress*, apresentavam risco duas vezes maior para tornarem-se pré-eclâmpicas do que as gestantes que não trabalhavam. Wergeland; Strand (1998), por seu turno, verificaram correlação entre a capacidade da mulher em poder ditar o ritmo do seu trabalho e a ocorrência de pré-eclâmpsia. Assim, as

mulheres com baixo poder de decisão sobre seu ritmo, em comparação com aquelas de alto poder, tiveram um $RR=1,6$ ($IC_{95\%}: 1,0-2,4$) para o surgimento da doença.

Não só eventos estressantes estão relacionados com a pré-eclâmpsia, mas também níveis aumentados de ansiedade, associados ou não a algum elemento realmente perturbador. Kurki et al. (2000), por exemplo, identificaram um $RR=3,2$ ($IC_{95\%}: 1,4-7,4$) para pré-eclâmpsia em 623 gestantes seguidas prospectivamente na Finlândia, quando elas apresentassem níveis altos de ansiedade, avaliados por uma forma modificada do inventário de Beck.

Alguns pesquisadores têm estudado a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, tentando relacionar o *stress* com ela. Entre nós, firmou-se em modelo animal a importância do *stress* para a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Takiuti et al (2002) encontrou alterações semelhantes à pré-eclâmpsia em ratos submetidos a *stress* agudo e crônico (gaiolas com superpopulação e ruído intermitente), surgindo hipertensão, proteinúria, aumento da reatividade vascular, menor liberação de EDRF e menor peso fetal.

Outro dado que relembra a possibilidade de *stress* nestas pacientes seria o encontro de discreto menor desejo e aceitação da gestação neste grupo, em comparação com as demais adolescentes. Entretanto, esse dado não atingiu significância estatística e qualquer conclusão neste sentido nada mais seria do que inferência indevida. Mas, por outro lado, tal possibilidade vem a ser interessante modelo da doença, onde uma gravidez inicialmente indesejada se vê às voltas com o *stress* agudo da aceitação familiar, além da separação precoce com o pai da criança.

6.5. Fatores Predisponentes: Variáveis Biológicas

Talvez o resultado mais surpreendente deste material tenha sido a observação que a nuliparidade não se firmou como fator de risco para a pré-eclâmpsia, em que pese a opinião de tantos pesquisadores que, como Chesley, acreditam que a este seja o mais relevante dos fatores de risco. No entanto, apesar da nuliparidade imputar um

risco relativo entre 3 e 5 vezes (Eskenazi et al, 1991; Mittendorf et al, 1996; Conde-Agudelo; Belizán, 2000), surgem cada vez mais trabalhos salientando a importância da primipaternidade e da troca de parceiro sexual na gênese da pré-eclâmpsia. Trupin et al (1996), por exemplo, analisaram retrospectivamente mais de dez mil gestantes, divididas em nulíparas e multíparas, das quais 573 tinham mudado de parceiro sexual. A incidência de pré-eclâmpsia entre as nulíparas foi de 3,2%, entre as multíparas com mudança de parceiro, 3,0%, e entre as multíparas sem troca, 1,9%. Assim, o *Odds Ratio* para a multípara com troca, comparativamente à multípara sem troca de parceiro foi de 1,4 (IC95%: 0,8-2,4), enquanto a primigesta apresentava um OR de 2,5 (IC95%: 1,8-3,5). Tubbergen et al (1999), por sua vez, fizeram um estudo retrospectivo com contato telefônico, analisando 333 gestantes multíparas com hipertensão na gravidez e 182 gestantes multíparas normotensas. Encontraram maior frequência de mudança de paternidade entre as com pré-eclâmpsia (OR=8,6), em comparação as normotensas, tomando como conclusão que as multíparas com troca de parceiro deveriam ser abordadas como se fossem primigestas.

Li; Wi (2000) apresentam dados semelhantes ao analisarem o comportamento obstétrico de mulheres que trocaram de parceiro entre uma gravidez e outra. Aquelas que não tinham tido pré-eclâmpsia na gestação precedente, demonstraram um aumento de 30% no risco de ter pré-eclâmpsia na gestação subsequente, após a mudança de parceiro [OR=1,3 (IC95%: 1,1-1,6)], comparativamente àquelas que não trocaram de companheiro. Porém, entre as mulheres que tinham tido pré-eclâmpsia na gestação anterior, houve diminuição de 30% no risco de repetir a doença após ter trocado de parceiro, comparando com as que não tinham trocado [OR=0,70 (IC95%: 0,4-1,2)], confirmando a mudança da epidemiologia natural da doença com a alteração da paternidade.

Ocorre que apenas 82% das nossas pacientes com pré-eclâmpsia eram primigestas, existindo 18% de secundigestas nesse grupo, frequência esta até maior do que o grupo das demais adolescentes. Muitas destas tinham tido um aborto prévio ou mesmo trocado de parceiro sexual, uma situação epidemiológica que seria possivelmente tratada por Robillard et al (1998) como sendo de perfil C, ou seja,

representativo de uma sociedade onde haveria um padrão reprodutivo com muita troca de parceiro, podendo se alcançar até 30-60% de multiparidade entre as pacientes acometidas. Interessantemente, os autores citam o Brasil como um exemplo deste tipo de sociedade.

Esclarecedor neste sentido foi perceber que todas as adolescentes com pré-eclâmpsia, sem exceção, eram primigestas, ou tinham trocado de parceiro ou, em última análise, tinham tido um aborto prévio, o que pode ser conferido através da variável denominada primipaternidade, da Tabela 25.

A teoria de mal adaptação imunológica também encontra respaldo em algumas tendências observadas na presente análise. Afinal, as pacientes com pré-eclâmpsia tinham, em média, menor uso de métodos contraceptivos, com maior uso de camisinha e menor tempo de vida sexual antes da gravidez. Embora sejam diferenças sem significado estatístico, relembram os dados de Klonoff-Cohen et al (1989), que descreviam um risco relativo para pré-eclâmpsia de 2,37 vezes naquelas mulheres usuárias de métodos de barreira, como a camisinha e o diafragma; além de uma correlação tipo dose-resposta, com risco tanto maior, quanto menos frequentes fossem os episódios de exposição ao esperma.

Outra surpresa foi não termos alcançado significância estatística na diferença verificada entre o tabagismo relatado pelas pré-eclâmpticas (10,7%) e aquele das outras adolescentes (15,9%). Vários pesquisadores têm associado menor risco às pacientes que fumam durante a gravidez, embora não se saiba ao certo a razão disso.

Marcoux et al (1989), além de notarem um risco relativo de apenas 0,51 para as que fumaram durante a gravidez, também observaram uma relação dose-resposta, com menor risco, quanto mais cigarros a gestante fumasse. Assim, aquelas que fumassem menos de 11 cigarros por dia, teria um $RR=0,79$; as que fumassem 11 a 20 cigarros por dia, 0,56; e as que fumassem mais de 20 cigarros por dia, 0,38. Adicionalmente, relatam que haveria também um efeito protetor contra a hipertensão gestacional, mas não tão nítido como com a pré-eclâmpsia.

Eskenazi et al (1991) notaram que o tabagismo durante a gravidez diminuía o risco para pré-eclâmpsia, embora de forma não significativa [OR=0,45 (IC95%: 0,18-1,1)]. Da mesma forma, Klonoff-Cohen et al (1993) observaram o mesmo fato, com OR = 0,71 (IC95%: 0,33-1,50). Spinillo et al (1994) também notaram o mesmo risco, conseguindo no entanto significância estatística [OR=0,50 (IC95%: 0,28-0,80)], fato também válido para Mittendorf et al (1996), que descrevem OR=0,60 (IC95%: 0,50-0,80) para o fumo.

Cnattingius et al (1997), por sua vez, relatam um efeito paradoxal do fumo. Ao mesmo tempo em que diminui o risco para pré-eclâmpsia, tanto leve (RR=0,6) quanto grave (OR=0,5), também patrocina, naquelas mulheres com pré-eclâmpsia grave que fumavam mais de 10 cigarros por dia, maiores taxas de mortalidade perinatal, descolamento prematuro de placenta e recém-nascidos PIG, não aconselhando portanto o tabagismo na gravidez.

Adams; Melvin (1998), a partir dos dados de literatura sobre os riscos e benefícios do fumo na gravidez, dentre eles a diminuição do risco para pré-eclâmpsia, calculam o gasto para os Estados Unidos deste hábito e chegam à conclusão de que o custo seria entre 135 e 167 milhões de dólares por ano, apenas no aspecto obstétrico.

Lindqvist; Marsál (1999) confirmam a diminuição no risco para pré-eclâmpsia, relacionando um índice de OR=0,40 para as fumantes moderadas (1-9 cigarros por dia), descrevendo também uma diminuição ainda maior no parto prematuro associado com a pré-eclâmpsia [OR=0,1 (IC95%:0,01-0,67)].

Zhang et al (1999) descobriram correlação não só com o fato da mulher fumar na presente gravidez, mas também com o de ter fumado no passado, ambas as possibilidades levando à diminuição na incidência de pré-eclâmpsia, efeito este também tipo dose-resposta e com maior benefício para a pré-eclâmpsia do que para a hipertensão gestacional.

Conde-Agudelo et al (1999) revendo, com auxílio da meta-análise, 28 trabalhos tipo coorte e 7 caso-controle, englobando mais de 800.000 gestações, concluem pelo efeito protetor do tabagismo, com RR igual a 0,68.

Tal efeito protetor estava relacionado com o teor de nicotina, uma vez que Lain et al (1999) avaliando a presença de cotinine, um metabólito da nicotina, na urina de 100 gestantes, encontraram presença maior nas mulheres normais, percebendo então um risco diminuído para a pré-eclâmpsia, com OR = 0,31 (IC95%: 0,12-0,79).

Conde-Agudelo; Belizán (2000), em seu grande trabalho epidemiológico do CLAP, com análise multivariada, observam diminuição no risco para pré-eclâmpsia, efeito esse que seria máximo com o consumo > 10 cigarros por dia (OR=0,39) e mínimo com o consumo entre 1 e 9 cigarros por dia.

Odegard et al (2000) notam efeito interessante do fumo, que protegia bem contra a pré-eclâmpsia, fornecendo um risco relativo de 0,60 no geral, mas que não conseguia diminuir o risco para os casos de início precoce e com antecedente pessoal de repetição da doença, sugerindo mecanismos fisiopatológicos diferentes. Aliás, Xiong et al (2000) observaram fato semelhante em seu estudo, existindo maior proteção nas primigestas [OR=0,63 (IC95%:0,50-0,80)] do que nas multíparas [OR=0,72 (IC95%: 0,51-1,02)].

Em se falando de mecanismo fisiopatológico, a exata forma como o fumo agiria, interferindo com o processo desencadeante da pré-eclâmpsia, ainda é um mistério. Temos de concordar com Zhang et al (1997) que, examinando a literatura disponível, chega a concluir que a progressão sobre o conhecimento da fisiopatologia e a possibilidade de prevenção da pré-eclâmpsia passa pelo entendimento das razões pelas quais o fumo reduz a incidência da doença. Marcoux et al (1989) acreditavam que este efeito se dava por inibição da produção de Tromboxano A₂. Por outro lado, Ylikorkala; Viinikka (1992) nos lembram que vários trabalhos relatam um efeito

oposto do tabaco, aumentando o Tromboxano A₂ e diminuindo a Prostaciclina e, com ela, o fluxo útero-placentário, o que tenderia a colaborar com o surgimento da pré-eclâmpsia. Sooranna et al (1995), outrossim, afirmam que o fumo estaria envolvido com diminuição da atividade da NO sintetase, colaborando assim com menores níveis de óxido nítrico no organismo materno, o que poderia contribuir para a diminuição no fluxo útero-placentário, tanto quanto para o aumento da pressão arterial. Ogunyemi et al (1998) nos fazem refletir que talvez este efeito protetor esteja pelo menos em parte relacionado com o menor e mais adequado ganho de peso que as pacientes fumantes apresentam. Os mesmos Zhang et al (1997) lembram a possível ação do tiocinato, uma das centenas de substâncias presentes no tabaco, que teria ação hipotensora, além da plausível ação na indução enzimática placentária, que viria também hipoteticamente a diminuir as possíveis “toxinas” advindas do metabolismo oxidativo inadequado da placenta isquemiada. Em suma, muitas conjecturas e poucas certezas, a estimularem novas pesquisas.

Se a literatura unanimemente aceita a ação protetora do fumo, então porque este fato não alcançou significância estatística em nosso material? Inicialmente, acreditamos que a incidência de fumantes (15,5%) em nosso grupo foi pequena. Além do mais, o questionamento sobre o fumo só era feito no início do pré-natal, por volta da 20^a semana de gravidez, não podendo investigar adequadamente como foi o hábito de tabagismo durante toda a gravidez. Muitas das pacientes podem ter interrompido o fumo durante o pré-natal e não teríamos registro disso. Certamente, uma nova pesquisa, especialmente direcionada a responder tal pergunta deverá ser elaborada, antes de afirmarmos que a adolescente foge à regra, não apresentando o efeito protetor do fumo.

A cor da paciente encontrou significância estatística na sua relação com a pré-eclâmpsia, estando a cor negra mais presente entre as pacientes com pré-eclâmpsia do que entre as demais adolescentes. Muito embora tenha perdido seu valor enquanto variável independente na análise multivariada, ainda assim constitui importante resultado da pesquisa.

A cor negra e a descendência africana têm sido envolvidas com possível maior risco para pré-eclâmpsia há vários anos. No entanto, sempre se teve a dúvida se esta associação não estaria ligada a algum *bias* de avaliação. Em um primeiro momento, poder-se-ia pensar que o diagnóstico de pré-eclâmpsia estaria sendo feito erroneamente, englobando casos de hipertensão arterial crônica latente, para a qual a raça negra teria consagrada predisposição genética. Existiriam também outros fatores de confusão que poderiam estar influenciando o resultado, quais sejam: baixo nível sócio-econômico, baixa escolaridade, maior número de solteiras e primigestas jovens.

Em relação ao primeiro tópico de confusão, qual seja, a superposição com a hipertensão arterial crônica, acreditamos que não tenha existido em nossos dados, pela baixa probabilidade desta ocorrência em idade tão precoce como é a adolescência, mesmo porque excluímos as com história dúbia de hipertensão ou nefropatia. No entanto, o segundo questionamento, sobre a conjunção de fatores socioculturais de confusão, não temos como negar que eles devem ter realmente ocorrido, pois a significância veio a se perder na análise multivariada.

Indubitavelmente, o antecedente familiar de DHEG foi o fator de maior impacto encontrado em nosso material. A boa qualidade da entrada deste tipo de dado foi essencial na correta avaliação do risco inerente a tal condição. Poderíamos pensar inicialmente que esse tipo de informação não seria fidedigno vindo dos lábios de uma adolescente, mas o resultado demonstra que não. Quando houve história de hipertensão e edema, circunscritos à gravidez de algum parente da adolescente, ela soube nos informar adequadamente o fato. A relevância estatística encontrada para esta variável, só nos faz frisar ainda mais energicamente a importância de se gastar alguns minutos a mais na anamnese obstétrica, no intuito de se obter uma informação correta e confiável, que pode mudar totalmente o encaminhamento do caso. Nunca é demais repetir que, de todas as variáveis pesquisadas, incluindo testes laboratoriais e ultrassonográficos tidos como preditivos do desenvolvimento da pré-eclâmpsia, o que mais se destacou foi justamente uma variável clínica, precoce e facilmente obtida e, melhor ainda para um país como o nosso, sem custo algum.

Como bem salientava O'Brien (1990) e Kahhale et al (1993), até aquele momento, nenhum teste laboratorial se demonstrava superior à história familiar da paciente, visto que quando positivo, o antecedente familiar de pré-eclâmpsia imputaria um risco relativo de 4 a 7 vezes. De acordo com O'Brien, qualquer exame que quisesse ser preditivo da pré-eclâmpsia deveria sobrepujar o valor preditivo da história familiar, aguardando-se então que exames como a dopplervelocimetria, a calciúria e a fibronectina sérica pudessem se encaixar neste perfil e serem úteis para melhor abordagem da doença. Infelizmente, passados mais de dez anos destas colocações, não nos parece que tenha surgido tal espécie de exame preditivo. Mesmo porque, em nossa análise, com OR igual a 2,83, o antecedente familiar ainda seria superior a exames como o ácido úrico (OR=2,13) e a calciúria (OR=0,65).

Outrossim, o peso da paciente ao início do pré-natal também foi variável fortemente relacionada com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, sendo a paciente predisposta à doença 7 quilos em média mais pesada do que as demais adolescentes. A altura dessas pacientes com DHEG também apresentou tendência a ser discretamente maior do que das demais, tendência esta que se revelou significativa quando o grupo analisado foi o DHEGGLOBAL ou quando se comparou a paciente com DHEG em relação a todas as realmente normais, excluindo as suspeitas.

Tal perfil antropométrico lembra as primeiras descrições epidemiológicas do início do século XX, onde a mulher mais alta teria maior risco de eclâmpsia, assim como aquela obesa e pletórica. Posteriormente, se viu que a associação com gestantes baixas e gordas era equivocado, pois tal era o perfil da mulher múltípara, com hipertensão arterial crônica, sendo a paciente magra e alta mais corretamente associada com a pré-eclâmpsia proteinúrica (Chesley, 1984).

Em nosso grupo, não há hipertensas crônicas, mas o perfil de mulher mais gorda, um pouco mais alta do que as demais, predominou entre as doentes. A bem da verdade, poucos trabalhos nos últimos anos têm se referido à questão da altura, mas um grande número deles tem confirmado o maior risco para a pré-eclâmpsia das

mulheres com sobrepeso antes e no início da gravidez. Lembramos aqui apenas alguns. Eskenazi et al (1991), por exemplo, relatavam como fator de risco a obesidade pelo IMC pré-gravídico $> 25,8$ [OR=2,7 (IC95%: 1,2-6,2)]. Sibai et al (1995), por sua vez, descrevem risco relativo de 2,7 para aquelas com IMC pré-gravídico $> 25,8$ em relação às aquelas com IMC entre 18,9 e 25,8. Mittendorf et al (1996) também apontavam a obesidade como fator de risco, encontrando OR=2,7 para aquelas com IMC pré-gravídico > 30 . Conde-Agudelo; Belizán (2000) confirmam em ambiente latino-americano o risco das mais obesas, relatando o IMC > 29 como o maior fator de risco para DHEG, com RR=2,81 na análise multivariada, assim como o IMC entre 26,1 e 29, o qual se relacionaria a RR=1,57. González et al (2000) também vão na mesma linha de raciocínio e observam risco relativo 60% maior entre as gestantes com IMC $> 25,8$. Hsu et al (2000), trabalhando somente com adolescentes, descrevem incidências progressivamente maiores de pré-eclâmpsia, de acordo com a faixa de adequação do peso pelo IMC, sendo de 9,2% para as de baixo peso (IMC < 20), 11,1% para as eutróficas (IMC entre 20 e 24,9), 19% para as com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) e 35,7% para as obesas (IMC ≥ 30), estabelecendo ainda um risco 4 vezes maior para as adolescentes obesas em relação às eutróficas [OR=4,3 (IC95%: 1,5-12,4)].

Em nosso material, o IMC pré-gravídico também se correlacionou com a pré-eclâmpsia, sendo em média significativamente mais alto no grupo DHEG. Cerca de um quinto das adolescentes afetadas tinham IMC > 25 , ao contrário das demais, que apresentavam este excesso de peso em apenas 8,6% das vezes. Na classificação que usualmente fazemos no começo do pré-natal, considerando o peso verificado na consulta e verificando qual seria sua adequação frente à altura e à idade gestacional (IG), plotando o resultado em tabela normatizada (Rosso, 1985), pudemos perceber que 25% das pacientes predispostas à DHEG estavam na classe C (sobrepeso e obesidade), enquanto apenas 10,8% das demais adolescentes se posicionavam nesta classe. Da mesma forma como as categorias do IMC, esta disposição não foi significativa do ponto de vista estatístico, mas indica a mesma clara tendência exposta na literatura, mesmo porque na análise do grupo DHEGGLOBAL, com maior número de pacientes, a significância foi atingida.

A razão desta associação entre o sobrepeso e o surgimento de pré-eclâmpsia ainda é matéria de muita discussão. A saída mais simples seria culpar a inadequação do manguito para um braço com maior circunferência, aumentando assim artificialmente a PA. Isto poderia ser verdadeiro para a hipertensão gestacional, mas não para a pré-eclâmpsia. Devemos lembrar que praticamente todas as pacientes no grupo DHEG possuíam proteinúria e não tinham tido apenas uma única medida ocasionalmente elevada da pressão arterial.

Outra possibilidade seria supor que estas mulheres, maiores e mais pesadas que as demais, teriam de manter durante a gravidez a elevação de um débito cardíaco já basalmente elevado, podendo exceder a capacidade de vasodilatação de seu organismo e, assim, desenvolver hipertensão e, com ela, lesão endotelial.

Entretanto, uma explicação mais interessante frente às modernas linhas de pesquisa, seria imaginar que a hiperlipidemia, tão comum em indivíduos obesos, poderia lesar o endotélio através de radicais livres de oxigênio como os peróxidos lipídicos e, desta forma, desencadear toda a cascata de acontecimentos da pré-eclâmpsia (Zhang et al, 1997).

Colabora neste sentido, a descoberta de recentes trabalhos, que têm descrito nas mulheres com pré-eclâmpsia perfil compatível com a síndrome de resistência periférica à insulina (SRPI), seja durante a gravidez (Kaaaja et al, 1999) ou após ela (Nisell et al, 1999). Assim, descrevem-se níveis basais elevados de insulina e triglicérides e diminuídos de HDL colesterol (Kaaaja et al, 1995), assim como menor sensibilidade à insulina e maior secreção dela como resposta ao teste de sobrecarga com glicose, além de maiores concentrações de ácido graxos livres e glicemia de jejum, perfil este claramente associado com risco para lesão endotelial. Aliás, talvez seja esta a explicação porque tais mulheres seriam de risco para doença cardiovascular vários anos após o episódio de pré-eclâmpsia, conforme alguns pesquisadores têm afirmado (Jónsdóttir et al, 1995; Hannaford et al, 1997). O perfil lipídico e hormonal da SRPI é altamente lesivo ao endotélio e se relaciona com

aumento da camada média dos vasos, associando-se assim com maior índice de doenças cardiovasculares e maior mortalidade (Davidson, 1995).

Por outro lado, chama a atenção pelos nossos dados que não apenas a mulher com sobrepeso ao começo da gravidez seria de risco para a pré-eclâmpsia, mas também aquela com ganho excessivo de peso durante a gravidez e o pré-natal. No entanto, este dado só se mostrou confiável na comparação das DHEG puras com as verdadeiramente normais, com a exclusão das suspeitas de DHEG. Isto não poderia ser diferente, uma vez que as pacientes com quadro duvidoso de pré-eclâmpsia foram, na sua grande maioria, mulheres com ganho acentuado de peso e PA limítrofe que receberam dieta hipossódica e cujo diagnóstico não se firmou posteriormente. A introdução deste tipo de paciente entre as normais fez a média de ganho de peso subir artificialmente, passando a não se notar a diferença entre os 2 grupos mais importantes.

Vemos pelos dados da Tabela 40 que o ganho de peso de ambos os grupos foi excessivo (24,8 Kg e 22,1 Kg), ultrapassando o recomendado até mesmo para a paciente com baixo IMC, que seria entre 12,5 e 18 Kg (Frankenfield, 1998). Observamos também grande desvio padrão, a comprometer a homogeneidade dos grupos e, com isso, temos a tendência de duvidarmos um tanto do resultado final. Mas, de qualquer forma, preocupa-nos a abordagem de um grupo com tamanha variabilidade de estado nutricional e que, ao mesmo tempo, tenha engordado tanto. Tal aspecto é visto diariamente no cuidado médico destas pacientes, pois é muito comum o ganho exagerado de peso, assim como não seria incomum o ganho insuficiente, a demonstrar a grande dificuldade em lidar nutricionalmente com este tipo de população.

Poderíamos questionar também se haveria correta recordação do peso pré-gravídico entre pacientes adolescentes, cujo peso neste período provavelmente se mantinha em ascensão devido ao crescimento corporal próprio desta fase da vida. Entretanto, existem trabalhos americanos (Stevens-Simon et al, 1986; Stevens-Simon et al, 1992) que relatam grande proximidade entre o peso recordado e aquele aferido,

até mesmo para as adolescentes mais jovens, desde que seus pesos estejam na faixa da normalidade. Comprova-se, por outro lado, que as pacientes com sobrepeso ($>120\%$ do ideal para peso/altura) tendem a relatar um peso menor do que o real, assim como aquelas com baixo peso ($< 90\%$ do ideal para peso/altura) tendem a fazê-lo num patamar superior ao verdadeiro.

Poderíamos, assim, preferir a análise do ganho de peso durante o pré-natal, que também se revela com suficiente diferença estatística, com 2.200 g em média a mais para a paciente que terminou desenvolvendo pré-eclâmpsia. Entretanto, o grande desvio padrão nos lembra não só a grande variabilidade já relatada no ganho de peso, como também a amplitude da idade gestacional (IG) no início do pré-natal. Apesar disso, acreditamos ser esta variável muito mais útil do ponto de vista clínico, pois se trata do valor que pretendemos influenciar durante a assistência médica.

6.6. Fatores Predisponentes: Variáveis Nutricionais

Infelizmente, contrariamente ao que esperávamos, nenhuma variável nutricional alcançou significância estatística. Aguardávamos entrever um perfil de inadequação alimentar, tão comentada por diversos autores, mas isto não foi completamente possível.

Entretanto, a análise sobre a dieta destas jovens não pode se basear apenas na diferença entre as médias ingeridas dos principais nutrientes. Precisamos comparar estes valores com aqueles preconizados para a gravidez. O RDA, em sua última versão (National Research Council, 1989), estabelece como meta dietética para a gravidez de uma mulher adulta e eutrófica a ingesta diária de 2.500 calorias, 60 g de proteína, 1.200 mg de Cálcio, 1.200 mg de Fósforo, 30 mg de Ferro, 320 mg de Magnésio e 15 mg de Zinco. Como podemos perceber da análise da Tabela 30, em quase todos os itens a dieta em valores médios deste grupo específico de adolescentes era inadequada para tais parâmetros, sendo exceções apenas o Fósforo e as proteínas, que estavam em níveis normais ou aumentados. No entanto, a

adolescente necessita de quantidades ainda maiores de alguns nutrientes como o Cálcio, sendo indicado uma ingesta mínima de 1.500mg por dia, nas gestantes adolescentes, o que vem a piorar ainda mais a inadequação de que falávamos.

Desta forma, podemos depreender que ambos os grupos eram deficientes em Cálcio, Ferro, Magnésio e Zinco, tendo além disso uma dieta hipercalórica e hiperprotéica. Aparentemente, estas jovens são atraídas por alimentos processados ou refinados, ricos em lipídeos e carboidratos simples que, além de serem responsáveis por aumento importante no aporte calórico, também diminuem o consumo de alimentos mais completos, com sais minerais e vitaminas. Assim, teríamos na adolescência habitualmente uma dieta hipercalórica, com inadequação dos principais nutrientes minerais.

Este perfil já foi revelado antes em trabalhos realizados no próprio Setor (Dias et al, 1997), onde se observava, para uma amostra de 69 gestantes pesquisadas, inadequação quanto ao Cálcio, Ferro e Zinco em praticamente todas elas. Por outro lado, já tínhamos descrito também uma boa resposta destas gestantes à orientação nutricional, com mudança importante no comportamento alimentar de quase todas as pacientes (Borghi et al, 1997).

Desta forma, o resultado deve ser comentado levando em conta que o grupo de gestantes adolescentes, como um todo, era deficiente em vários aspectos nutricionais e que, nesta situação, notar diferenças entre aquelas que desenvolveram DHEG e as demais seria muito mais difícil, pois os dois grupos eram igualmente deficitários. De mais a mais, a boa aderência dessas pacientes às recomendações da nutricionista compromete a correta interpretação desses resultados, pois não podemos dizer o quanto a dieta inadequada foi a responsável pelo desenvolvimento da pré-eclâmpsia, uma vez que ela foi modificada com a interferência do profissional. Contudo, levando em conta a importância do sobrepeso e do ganho excessivo de peso durante a gravidez na sua correlação com a doença, parece-nos que o encontro desta dieta hipercalórica e deficiente nos principais sais minerais vem a colaborar na idéia de que haveria um componente nutricional certamente envolvido

com a gênese do distúrbio hipertensivo. Mesmo porque várias pesquisas apontam para o risco de uma dieta similarmente inadequada como a nossa para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

Clausen et al (2001), por exemplo, relatam ingesta calórica aumentada nas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, às custas principalmente do aumento na ingesta de açúcar e ácidos graxos poliinsaturados.

Em relação ao Zinco, tanto Bassiouni et al (1979) quanto Zimmerman et (1984) já demonstravam haver concentrações sangüíneas deficientes do íon em gestantes com pré-eclâmpsia. Hunt et al (1985) pode comprovar o mesmo em gestantes adolescentes. Sabendo que o Zinco participa de diversos sistemas enzimáticos, inclusive placentários, podemos imaginar que sua falta poderia comprometer o funcionamento da unidade placentária de forma ainda não bem estabelecida. Cherry et al (1989), no entanto, notaram maior incidência de toxemia nas gestantes adolescentes que receberam suplementação com zinco, em relação àquelas que receberam placebo, apesar do bom resultado perinatal alcançado, com peso maior do recém-nascido.

Wynn; Wynn (1988), revendo a literatura então disponível, salientavam que o Magnésio era perdido no processamento da maioria dos alimentos e que diversos estudos europeus com suplementação oral de Magnésio demonstravam efeito benéfico, diminuindo as taxas de hipertensão na gravidez. Com isso, sugeriam maior atenção na orientação nutricional em relação ao íon.

Repke (1991), revendo a questão da suplementação com Zinco, Magnésio e Cálcio, defendia que a deficiência dos dois primeiros elementos, além de ser isoladamente rara, não tinha evidência suficiente para se propor uma possível suplementação. Quanto ao Cálcio, acreditava que havia um efeito favorável na suplementação em relação à PA, que necessitava de maiores estudos.

Belizán; Villar (1980) talvez tenham sido os primeiros a observar uma correlação negativa entre a ingesta de Cálcio e a incidência de pré-eclâmpsia, estudando a dieta de índios da Guatemala. Tal população, apesar de ter uma dieta pobre em proteínas, calorias e vitaminas, tinha baixa incidência da doença. O diferencial era a alta ingesta de Cálcio, advinda do consumo de *tortillas* que, por causa da água utilizada e do forno onde eram preparadas, tinham alta concentração de Cálcio (196 mg por 100mg do alimento), elevando o consumo diário médio do íon para 1.320 mg, mais que adequado para a gravidez de uma mulher adulta. Tais pesquisadores também observavam que países como a Colômbia e a Índia tinham baixa ingesta de Cálcio e alta incidência de pré-eclâmpsia

Frente a esta observação, Belizán et al (1983) se propuseram a suplementar o Cálcio nas doses de 1 e 2 g por dia a uma pequena população de 36 gestantes, notando menores e significativos níveis pressóricos do grupo com 2g em comparação com os demais.

Marya et al (1987) administraram 375 mg de Cálcio e 1200 UI de Vitamina D por dia a 200 gestantes, comparando o resultado em outras 200 que receberam placebo. Esses autores não conseguiram notar diminuição na incidência de pré-eclâmpsia, que foi de 6% no grupo suplementado e de 9% no grupo controle, mas puderam observar menor PA no grupo suplementado.

Villar et al (1987) também estudaram a suplementação, administrando por sua vez 1,5 g de Cálcio a 26 gestantes, comparando-as com outras 26 que receberam placebo. Com esta dose verificaram redução de 4 a 5 mmHg nas pressões sistólica e diastólica ao final da gravidez.

López-Jaramillo et al (1989) suplementaram com 2 g de Cálcio 55 nulíparas jovens da cidade de Quito, nos Andes, conseguindo notar importante diminuição na incidência de hipertensão induzida pela gravidez, que foi de 4,1% no grupo suplementado e 27,9% no grupo placebo. Esta população tinha alta prevalência de distúrbios hipertensivos na gravidez, possivelmente relacionada com a altura da

cidade, que fica nos Andes, além de ingerir uma dieta muito baixa em Cálcio, cerca de 292 mg em média.

Belizán et al (1991) realizam a primeira grande pesquisa em nível populacional, com 1194 nulíparas, das quais 593 receberam suplementação com 2 g de Cálcio a partir da 20ª semana de gravidez. A incidência de hipertensão gestacional nos grupos Cálcio e placebo foi de 7,2% e 10,7%, e a de pré-eclâmpsia, 2,6% e 3,9%, respectivamente. Adicionalmente, os autores também notaram que as mulheres com maior calciúria apresentavam menor diferença com o grupo placebo, enquanto que aqueles com menor calciúria é que se beneficiaram mais com a suplementação.

A partir daí, vários estudos se seguiram na literatura, a maioria deles confirmando os dados a favor do benefício da suplementação, situação esta confirmada por meta-análise realizada por Carroli et al (1994) e por Bucher et al (1996), este último contando com 14 trabalhos, envolvendo 2.459 mulheres, sendo notado tanto uma redução na PA sistólica de 5,4mmHg e na diastólica de 3,44 mmHg, como também menor risco para pré-eclâmpsia [OR=0,38 (IC95%: 0,22-0,65)] nas mulheres suplementadas com Cálcio.

Entretanto, em 1997 é publicado o trabalho multicêntrico do CPEP (Calcium for Pre-Eclampsia Prevention), financiado pelo NIH (National Institute of Health) americano, que reuniu mais de 4.000 mulheres, divididas em dois grupos selecionados randomicamente para receber 2 g de Cálcio ou placebo. Os resultados foram frustrantes, sem se observar diferença significativa entre os grupos, seja para a pré-eclâmpsia, com incidências de 6,9% e 7,3% [RR=0,94 (IC95%:0,76-1,16)], seja para a hipertensão induzida pela gravidez, com incidências de 15,3 e 17,3%, para os grupos Cálcio e placebo, respectivamente.

No entanto, existiram certas críticas em relação a esse trabalho e suas conclusões. Enquanto as demais pesquisas suplementavam Cálcio para evitar um problema nutricional, em populações com baixa ingesta do íon, o estudo do CPEP fez uma intervenção farmacológica em uma população com ingesta adequada,

consumindo em média 1.130 mg de Cálcio por dia. Talvez porque o recipiente dos comprimidos fosse escuro, as mulheres do estudo tomaram apenas 64% da suplementação, com apenas 20% delas usando mais do que 90% da dose administrada.

Para ilustrar melhor esta situação, Villar; Belizán (2000) confeccionaram outro estudo de meta-análise, separando os trabalhos de acordo com a ingesta de Cálcio da população estudada. Nas populações com ingesta < 900 mg/dia, o risco relativo com a suplementação foi de 0,32 (IC95%: 0,21-0,49), contudo tal diminuição no risco não foi significativa nas populações com ingesta > 900 mg/dia [RR=0,86 (0,71-1,05)]. Assim, aparentemente a suplementação teria aplicação somente nas populações deficitárias em Cálcio e não nas demais.

Examinando melhor o comportamento nutricional da população estudada pelo CPEP, Morris et al (2001) apresentam os resultados de ingesta das 4.314 gestantes arroladas. Nota-se neste estudo que a média de ingesta de Cálcio nas pacientes com pré-eclâmpsia foi de 1.086 mg/dia, não diferindo dos 1.125 mg/dia do grupo que evoluiu normotenso. Por outro lado, a dieta continha mais sódio (4.322mg x 4.242 mg) e mais colesterol (422 mg x 384 mg) no grupo com pré-eclâmpsia do que no outro, diferenças estas significativas.

Analisando este panorama, parece-nos que ainda restam sérias dúvidas sobre a importância da nutrição na sua relação com a pré-eclâmpsia. Apesar dos bons resultados da suplementação com Cálcio e de outros estudos que analisam o papel da deficiência de certos nutrientes na gênese da doença, acreditamos que, pelo menos em nosso grupo, pelos dados apresentados, não parece haver grande interferência do estado nutricional em relação ao surgimento da doença em termos de nutrientes específicos. No entanto, isto não diminui a importância do peso e do maior aporte calórico das pacientes que evoluíram para a pré-eclâmpsia, devendo este aspecto ser melhor analisado futuramente.

6.7. Fatores Predisponentes: Variáveis Laboratoriais

Tivemos a oportunidade de avaliar neste grupo selecionado de gestantes adolescentes dois exames laboratoriais que a literatura aponta como preditivos do diagnóstico de pré-eclâmpsia. São eles o ácido úrico e a calciúria. Como podemos ver pela análise da Tabela 31 e das figuras 4 e 5, o ácido úrico teve média significativamente diferente no grupo DHEG já a partir da idade gestacional (IG) de 32 semanas, aumentando ainda mais esta diferença com 36 semanas.

Porém, para a calciúria a diferença só se demonstrou no exame de 36 semanas. Entretanto, ambas as análises, fosse com a quantidade total de Cálcio em amostra de 24 h., fosse na concentração urinária do íon, a mesma significância entre as médias foi alcançada, fato que nos tranquiliza no sentido de podermos realizar indistintamente qualquer uma das duas formas de coleta, mesmo porque a medida da concentração de Cálcio em amostra isolada seria mais confortável para a paciente.

Tais resultados merecem alguns comentários, frente aos dados da literatura.

6.7.1. A calciúria

A dosagem de Cálcio urinário teve início a partir dos estudos anteriores com a fisiologia desse íon na gravidez, na procura do reconhecimento de possível metabolismo diferenciado nas pacientes pré-eclâmpicas.

Taufield et al (1987) talvez foram os primeiros a medirem a excreção em 24 horas do Cálcio urinário em gestantes com pré-eclâmpsia e normais, documentando a média de calciúria de 42 mg/dia nas primeiras, ao invés dos 313 mg/dia das demais gestantes. Encontraram também excreção fracional de Cálcio significativamente mais baixa, podendo ser essa hipocalciúria decorrente de reabsorção tubular aumentada do Cálcio.

Rodriguez et al (1988) continuaram esta linha de pesquisa, usando tanto a relação Cálcio/Creatinina como a microalbuminúria, na detecção precoce da pré-eclâmpsia. Para tanto, coletaram a primeira amostra urinária matinal de 88 mulheres sem evidência de proteinúria e com pressão arterial normal, entre a 24^a e a 34^a semanas de gravidez. Usando valores de $< 0,04$ para a relação Cálcio/Creatinina e comparando-os com $> 11 \mu\text{g/ml}$ de albumina, a relação Ca/Cret. foi mais preditiva, possuindo sensibilidade de 70% e especificidade de 95%. A partir de então vários trabalhos se sucederam na literatura, tentando repetir os bons resultados desta pesquisa.

Covi et al (1990) também estudaram a excreção urinária de Cálcio, associando com ela a dosagem de prostaglandinas, em 30 gestantes normotensas e em outras 30 com hipertensão induzida pela gravidez. Houve, da mesma forma, menor excreção de Cálcio nas hipertensas, achado este que se correlacionou positivamente com a excreção de PGE_2 , fato que poderia explicar pelo menos em parte a fisiopatologia dessa calciúria diferenciada, sendo semelhante àquela proposta para a pré-eclâmpsia, onde menor síntese de prostaglandinas diminuiria o fluxo renal, levando a lesão glomerular.

Sanchez-Ramos et al (1991), por sua vez, analisaram transversalmente 143 gestantes, encontrando como média de calciúria os seguintes valores: 129,7 mg/24 h. para as pacientes com pré-eclâmpsia, 233 mg/24h para aquelas com hipertensão gestacional e 284 mg/24h. para as demais, normotensas. Através da curva ROC, estabeleceram o melhor valor de corte para o teste como sendo de 12 mg/dl, com o qual se obtinham sensibilidade de 85% e especificidade de 91 %.

Frenkel et al (1991), comparando 14 pacientes com pré-eclâmpsia e 11 gestantes normotensas, encontraram uma média ainda menor de calciúria: 62 mg/24h. para as doentes, contra 225mg/24h. para as normais. Notaram também independência entre essa dosagem de Cálcio urinário e as taxas de paratormônio (PTH) e Vitamina D, as quais poderiam estar influenciando a excreção urinária de Cálcio.

August et al (1992) também identificaram menores concentrações de Cálcio urinário nas 11 gestantes com pré-eclâmpsia que eles examinaram, sendo geralmente menor que 50mg em 24 horas. Tais autores, no entanto, avançaram na explicação fisiopatológica do achado, observando menores taxas de Vitamina D e níveis aumentados, embora não significativos, de PTH nas gestantes afetadas. Concluem com a hipótese que a queda na Vitamina D, com menor absorção intestinal de Cálcio, faria subir o PTH e, com ele, a reabsorção de Cálcio em túbulo renal distal, diminuindo assim a calciúria.

Anai et al (1992) observaram calciúria tanto mais baixa quanto pior o quadro clínico, possuindo as pacientes com pré-eclâmpsia grave a média de apenas 11,6 mg/24 h., enquanto aquelas com pré-eclâmpsia leve tinham a média de 44,3 mg/24h., ficando as normotensas com taxas bem maiores, 145 mg/24h. Além do mais, demonstram a mesma tendência com o uso da relação Cálcio/Creatinina urinárias.

Seely et al (1992), analisando 12 gestantes com DHEG e 24 normotensas, concluíram por menores dosagens de Vitamina D, assim como de Cálcio, tanto urinário quanto sanguíneo, nas pacientes com pré-eclâmpsia, em comparação com as normais. Também conseguiram notar níveis aumentados de PTH nas com DHEG.

Raniolo; Phillipou (1993), ao estudarem a relação Cálcio/Creatinina da primeira amostra de urina matinal de 456 gestantes entre a 20ª e a 30ª semanas de gravidez, não encontraram diferenças nas médias das 16 pacientes que evoluíram para pré-eclâmpsia (0,49) e das que permaneceram normotensas (0,52), desaconselhando o uso deste parâmetro como teste preditivo.

Rodriguez et al (1993), examinando 5 gestantes com pré-eclâmpsia e 11 normotensas, ambas de termo, descrevem níveis médios de 121 mg/24h nas hipertensas e de 256 mg/24 h. nas normais. Encontram também menor excreção fracional de Cálcio em relação à Creatinina.

Por outro lado, Conde-Agudelo et al (1994) comentavam que, de acordo com o seu material, obtido com a análise de uma coorte de 387 nulíparas argentinas, com exames entre a 20^a e a 27^a semanas gestacionais, a relação Cálcio/Creatinina urinários não seria um bom exame preditivo para a pré-eclâmpsia, possuindo na melhor das hipóteses sensibilidade de 33% e especificidade de 78% para o evento em questão.

Ozcan et al (1995), da mesma forma, estudando 56 primigestas menores de 25 anos, não encontraram diferença significativa na concentração urinária de Cálcio entre as 8 gestantes que desenvolveram hipertensão gestacional e as outras pacientes. Tal diferença apenas transpareceu quando se analisou a relação entre o Cálcio e a Creatinina urinárias, que foi significativamente menor nas hipertensas. Com este parâmetro, a análise através da curva ROC revelou especificidade de 86%.

Suarez et al (1996) dosaram calciúria de 24 h. em 69 primigestas menores de 25 anos, entre a 17^a e 20^a semanas gestacionais, encontrando a média de 169,3 mg/dia nas 15 gestantes que desenvolveriam pré-eclâmpsia e de 215,1 mg/dia nas demais gestantes. Correlacionando tais resultados com o peso da paciente, postularam um índice ainda mais preditivo, que teria a média de 3,16 mg/Kg nas afetadas e de 4,00 mg/Kg nas demais. Com auxílio da curva ROC, puderam estabelecer o melhor nível de corte como sendo de 3,4 mg/Kg/24h., onde se obteriam sensibilidade de 80% e especificidade de 64,8%, isto ainda na primeira metade da gestação.

Costa et al (1999) revendo os artigos da literatura, posicionavam-se duvidosos em relação ao caráter preditivo da calciúria, mas confiantes quanto ao papel discriminante do exame no diagnóstico diferencial da pré-eclâmpsia com outras doenças hipertensivas. De acordo com seu próprio material, um dos poucos em território nacional, obtido com 44 gestantes, a média de excreção urinária de Cálcio em 24 h. foi de 82,4 mg nas pré-eclâmplicas, de 147,5 mg nas hipertensas sem proteinúria e de 317mg nas normotensas. Kakhale et al (1991b) concordavam com

tais assertivas, chamando a atenção para a possível participação do Cálcio intracelular na etiologia da hiper-reatividade vascular própria da pré-eclâmpsia.

Da análise destes trabalhos, podemos notar que o teste da calciúria guarda realmente grande associação com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, podendo até vir a ser um exame de confirmação diagnóstica nos casos dúbios, necessitando para isso apenas de conjunto um pouco maior de evidências. De mais a mais, parece haver uma fisiopatologia específica a explicar a razão desta excreção urinária diminuída na pré-eclâmpsia. Talvez haja uma ligação, ainda não adequadamente explicitada, entre uma dieta deficiente de Cálcio e uma hipocalciúria reflexa, para tentar manter os níveis de Cálcio em equilíbrio no organismo. De qualquer forma, o encontro de hipocalciúria nas pré-eclâmpicas é uma constante em todos os trabalhos, exceção feita ao estudo de Ozcan et al (1995), que no entanto conseguiu estabelecer a associação quando relacionou o Cálcio com a Creatinina urinária, recurso também utilizado por outros para melhorar a acurácia do exame, assim como a relação com o peso corpóreo da paciente.

Seja como for, conseguimos perceber em nosso material correlação significativa entre níveis diminuídos de Cálcio urinário com o posterior diagnóstico de pré-eclâmpsia. Tivemos nossas médias de calciúria, tanto para a paciente acometida como para as demais, muito próximas daquelas citadas na literatura. Porém, os valores preditivos do exame, mesmo quando avaliados por meio das curvas ROC, não foram tão adequados quanto gostaríamos, tendo no máximo uma sensibilidade de 50% e uma especificidade de 58,8%.

Outra crítica que podemos fazer a este exame é que ser preditivo somente na 36ª semana não ajuda muito do ponto de vista assistencial, porque o diagnóstico clínico da doença é feito por volta desta época, sem que tenhamos dúvida alguma, nem em relação ao quadro clínico e muito menos em relação à conduta, sendo geralmente mais indicada a interrupção da gravidez, uma vez assegurada a maturidade fetal. O que esperamos de um teste preditivo é que ele nos antecipe a doença em pelo menos um mês ou dois, para que possamos intervir precocemente,

com melhoria do prognóstico. O fato do teste ser estatisticamente relacionado com a pré-eclâmpsia somente na idade gestacional (IG) de 36 semanas, nos faz confirmá-lo antes como teste diagnóstico do que como teste preditivo.

Neste sentido, foi interessante a observação de que, quando os casos suspeitos de DHEG foram retirados da análise, a Calciúria de 24h com 36 semanas alcançava significância estatística diferenciada e independente na regressão logística, possuindo relação linear inversa e bem determinada com o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Parece que quanto maior a certeza diagnóstica, maior a correlação com a calciúria.

Outro aspecto que não pode nos fugir neste momento é que esta associação da calciúria diminuída nas pacientes adolescentes com pré-eclâmpsia pode ter um significado nutricional subjacente, que deveria ser melhor investigado posteriormente. Pois, como dizíamos na seção precedente, a ingesta altamente inadequada de todas as pacientes, aliada ao fato de serem elas submetidas a re-orientação alimentar durante o pré-natal, compromete o poder das variáveis estudadas em poder discriminar o verdadeiro panorama do risco que lhes cabe.

6.7.2. O ácido úrico

Quanto ao ácido úrico, desde há muitos anos que sua dosagem é reconhecida na correlação com a gravidade da doença hipertensiva na gravidez. Hill (1978), revendo os relatos de 1940 até 1978, realizou um estudo comparativo com todos os trabalhos, confirmando este aspecto.

Redman et al (1976) já tinham observado este fato em estudo realizado com pacientes hipertensas, salientando o aspecto de que aumentos de 0,5 mg/dl acima da linha de base, juntamente com uma queda na contagem de plaquetas, ocorreriam cerca de 6 semanas antes do parto em casos de pré-eclâmpsia leve ou *borderline*. No entanto, o diagnóstico de pré-eclâmpsia neste estudo foi realizado rotineiramente levando em conta o próprio ácido úrico e, desta forma, os resultados podem ter sido artificialmente afetados.

Apesar deste detalhe metodológico, muitos autores se seguiram a Redman, comprovando a alta correlação do ácido úrico sérico com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, não restando muita dúvida em relação a isso nos dias atuais. Sagen et al (1984), por exemplo, criaram tabelas com variações específicas para cada idade gestacional. Neste estudo, a maioria das mulheres diagnosticadas como tendo pré-eclâmpsia, mas com uma concentração normal de ácido úrico, eram múltíparas. Considerando somente pacientes nulíparas, apenas 3% das gestantes eclâmpicas não tinham o ácido úrico alto. Autores como Hickman et al (1982), Egwuatu (1986), Voto et al (1988), Rodriguez et al (1993), Wakwe; Abudu (1999) e D'Anna et al (2000) comprovam que o ácido úrico estaria aumentado na pré-eclâmpsia, sendo importante no diagnóstico diferencial com outras síndromes hipertensivas. No entanto, Lim et al (1998) estudando 344 mulheres ao final da gestação com diversos diagnósticos (pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional transitória, hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia superajuntada à hipertensão arterial crônica, além da própria normalidade) e com auxílio das curvas ROC, falharam em conseguir discriminá-las em relação ao diagnóstico final, através da dosagem de ácido úrico. Apesar disso, notaram média de ácido úrico significativamente maior tanto para a pré-eclâmpsia (6,2 mg/dl) quanto para a hipertensão transitória (5,6 mg/dl), em comparação com as normais (4,3 mg/dl).

Outro aspecto muito investigado foi a associação do ácido úrico com o prognóstico perinatal, aumentando o risco na medida em que subiam os níveis da substância no sangue materno. Os próprios Sagen et al (1984) tinham notado também forte associação entre elevados níveis de ácido úrico e a morte perinatal, assim como com o sofrimento fetal. Varma (1982), por sua vez, tinha estabelecido que estando a hiperuricemia presente, o prognóstico para o feto seria ruim, independentemente dos níveis pressóricos maternos. Zugaib et al (1985), em nosso meio, salientam também o mesmo importante caráter do ácido úrico no prognóstico neonatal dessas pacientes. Egwuatu (1986) observou também correlação do aumento do ácido úrico com risco fetal aumentado.

Porém, apesar da comprovada correlação do ácido úrico com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, assim como com o prognóstico fetal, ainda não se sabia ao certo o mecanismo pelo qual a substância tinha seus níveis séricos elevados. Gallery et al (1985) lançam ainda mais dúvidas sobre este mecanismo, descrevendo experimento onde se administrava prostaciclina endovenosa por 90 minutos a 7 voluntários masculinos. Com isso, observou-se, além da queda da pressão arterial, significativa diminuição no *clearance* de ácido úrico. Tal achado contradizia a idéia vigente de que o aumento no ácido úrico sérico estaria subordinado à possível diminuição das prostaglandinas renais. No entanto, parecia nesse momento que a elevação no ácido úrico sangüíneo dessas pacientes se faria por uma alteração na manipulação renal do urato, talvez com diminuição na secreção tubular do mesmo. Colabora para esta teoria a estreita correlação observada por Oian et al (1986) entre os níveis de ácido úrico e de β 2-microglobulina em pacientes com pré-eclâmpsia, uma vez que a concentração de ambos sabe-se ser primariamente controlada por secreção e reabsorção tubular.

Neste sentido, Minakami et al (1989) fazem interessante descoberta ao relatarem o encontro de significativas quantidades de lipofuscina depositada no fígado de pacientes vitimadas pela pré-eclâmpsia, pigmento este positivamente correlacionado com o nível sérico de ácido úrico das pacientes. Como a síntese de lipofuscina depende da enzima xantina oxidase, postulou-se a partir de então o envolvimento desta via enzimática e dos radicais livres de oxigênio não só com o aumento do ácido úrico, mas também com a própria etiopatogenia da pré-eclâmpsia.

Many et al (1996), revendo questões inerentes ao metabolismo oxidativo, constróem interessante ligação entre o ácido úrico e a enzima xantina oxidase. De acordo com os autores, com a presença de hipóxia/reperfusão e citocinas, a isoforma xantina desidrogenase se transforma em xantina oxidase, produzindo então ácido úrico e radicais livres de oxigênio, a partir da disponibilidade de xantinas ou hipoxantinas. Desta forma, explicar-se-ia o aumento do ácido úrico com base na teoria do *stress* oxidativo, cada vez mais aplicável à pré-eclâmpsia nos dias atuais. Assim, parece que os níveis aumentados de ácido úrico estariam subordinados não só

à diminuição no clearance da substância, mas também a um possível aumento de sua síntese, que se faria a partir da isquemia útero-placentária, através da xantina oxidase.

Aumentando as evidências neste sentido, De Jong et al (1997) fazem estudo inédito e intrigante, descrevendo a presença de níveis diminuídos de ácido úrico no primeiro trimestre de gestantes que evoluíram ao final da gravidez com hipertensão induzida pela gestação. Frente a possibilidade, descrita por alguns, do ácido úrico funcionar como substância anti-oxidante, os autores sugerem que este achado poderia estar sinalizando comprometimento da síntese de substâncias anti-oxidantes ao início do processo gestacional, o que poderia predispor à pré-eclâmpsia.

Qualquer que fosse o mecanismo envolvido no aumento do ácido úrico, cresciam as evidências de que este aumento se iniciaria precocemente, antes mesmo dos sinais clínicos da doença. Assim, paralelamente à importância do ácido úrico como marcador da pré-eclâmpsia, passou-se a buscar-se seu possível valor preditivo. Isto foi tentado por Fay et al (1985) mas, de acordo com esses autores, o ácido úrico subiria acima dos níveis do grupo controle apenas 4 semanas antes do parto, tornando-se a diferença entre as médias significativa apenas uma semana antes do diagnóstico clínico da enfermidade hipertensiva.

Contrariando tais afirmações, Winocour; Taylor (1989), observaram níveis significativamente maiores de ácido úrico já no primeiro e segundo trimestres daquelas que desenvolveriam pré-eclâmpsia, entre as 23 diabéticas insulino-dependentes por eles estudadas. Como, a princípio, tais pacientes tinham bom controle glicêmico e contavam com função renal normal, chamou-se a atenção para um provável papel preditivo do ácido úrico nesta situação, talvez aplicável também a outras pacientes.

Apesar disso, O'Brien (1990), revisando a literatura disponível, contraindicava o uso do ácido úrico como teste preditivo, uma vez que sua ascensão acima dos níveis da normalidade se faria muito tardiamente. Conde-Agudelo et al (1994)

também pensavam da mesma forma e, realizando um bom artigo de revisão sobre o tema, classificam o ácido úrico como um fraco teste preditivo da hipertensão na gravidez, afirmando não haver até aquele momento nenhum teste que preenchesse os critérios de adequação imaginados.

Sem levar em conta tais opiniões, Koike et al (1997) acompanharam 132 gestações gemelares realizando dosagem de ácido úrico no terceiro trimestre, em diversas idades gestacionais. Os níveis de ácido úrico foram sempre ascendentes, mas o nível sérico atingido pelo grupo que desenvolveria pré-eclâmpsia sempre foi superior ao da população que se manteria normotensa, tendo valores com 30-31 semanas que só seriam alcançados pelas demais com 37 semanas. O valor de 5,5 mg/dl para esse período de idade gestacional (IG), definido com auxílio de curva ROC, forneceu sensibilidade de 73% e especificidade de 74% para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

Paternoster et al (1999) também defendiam o ácido úrico como teste preditivo, afirmando ter sido ele um dos três melhores testes preditivos para pré-eclâmpsia, de um total de 6 testes por eles pesquisados, sendo os outros dois a microalbuminúria e a fibronectina sérica. Contudo, Ries et al (2000) sugerem que não se faça mais a dosagem de ácido úrico durante o pré-natal, primeiro porque a alteração do exame só ocorreria em 6% da população e, depois, porque as pacientes que têm níveis altos de ácido úrico geralmente possuem sinais e sintomas clássicos da doença, não necessitando assim da realização do teste.

Apesar da opinião em contrário de alguns pesquisadores, o ácido úrico realmente tem se firmado como um grande e útil marcador da ocorrência de pré-eclâmpsia. As pesquisas mais atuais que tentam relacionar seu ascenso com alterações precoces do sistema oxidativo do organismo materno só tem fortalecido seu papel e, desta forma, colocam-no em situação ímpar no reconhecimento também precoce deste metabolismo alterado. Assim sendo, muito nos conforta o encontro do ácido úrico significativamente relacionado com a pré-eclâmpsia em adolescentes e, o que é melhor, precocemente relacionado.

Podemos entender a resistência de alguns pesquisadores em aceitar o caráter preditivo do ácido úrico, mesmo porque, se seus níveis só subiriam em decorrência da diminuição no fluxo renal, seria razoável pensar que tal alteração só aconteceria tardiamente no processo da doença. Entretanto, com as evidências mais modernas de que seu aumento no sangue não se daria unicamente por causa do comprometimento do seu *clearance* renal, mas sim porque sua síntese pela via da xantina oxidase também estaria aumentada, o raciocínio se torna um pouco diferente.

Abrem-se novas perspectivas de pesquisa com a teoria do stress oxidativo e os próximos anos devem ser testemunhas de grandes inovações nesta área, em que os radicais livres de oxigênio certamente vão ocupar lugar de destaque na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Já discutimos na apreciação dos fatores socioculturais que existiam evidências indiretas a favor de um maior stress psicossocial nas adolescentes e de que este stress estaria envolvido na predisposição destas pacientes à doença hipertensiva. Nesse raciocínio, faz muito sentido o encontro de uma substância gerada a partir do stress oxidativo nas pacientes que vão desenvolver a DHEG. Acreditamos haver um elo importante entre o stress enfrentado durante a gravidez da adolescente solteira, o encontro de níveis aumentados de ácido úrico com 32 e 36 semanas de gravidez e o desenvolvimento de hipertensão e proteinúria com 37 e 38 semanas. O ácido úrico poderia estar sinalizando as repercussões orgânicas de um stress vivido precocemente pela paciente e que só tende a piorar conforme a gravidez avança. Se isso for verdade, poderíamos intervir terapeuticamente, numa abordagem multiprofissional, nas pacientes que precocemente se apresentassem com níveis elevados de ácido úrico. Mesmo porque, diferentemente de alguns outros pesquisadores, conseguimos com este exame antever a doença quase 2 meses antes da sua manifestação clínica, com níveis de sensibilidade de 66,7% e especificidade de 99,94%.

6.8. Fatores Predisponentes: Variáveis Dopplervelocimétricas

Em relação às variáveis dopplervelocimétricas o achado foi no geral frustrante. Apesar de diversos relatos na literatura favoráveis ao valor preditivo da dopplervelocimetria no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, nenhuma das variáveis analisadas se demonstrou estatisticamente relacionada com a doença.

Como já tínhamos analisado anteriormente (Galletta et al, 1995) a literatura tem se alicerçado em diferentes parâmetros dopplervelocimétricos para avaliar a circulação útero-placentária e, assim, procurar valores que pudessem ser preditivos para a pré-eclâmpsia. Os primeiros pesquisadores estudavam somente o índice de resistência do vaso (RI), com diferentes níveis de corte para a normalidade. Por exemplo, Campbell et al (1986) estabeleceram o corte como $\geq 0,58$, sendo seguidos por Steel et al (1990), Valensise et al (1993) e Arduini et al (1987). Outros autores preferiram a relação sístole/diástole (relação A/B) do sonograma do vaso e entre estes estariam Perim (1991), Kofinas et al (1992) e Rio (1994).

Campbell et al (1986), foram os primeiros a pesquisarem o valor preditivo da dopplervelocimetria em relação à pré-eclâmpsia, efetuando exames com aparelho duplex pulsátil em 149 gestantes normais, descobrindo sensibilidade de 66% e especificidade de 36% para a presença de hipertensão induzida pela gravidez, usando o parâmetro de $RI \geq 0,58$. Outros autores com metodologia semelhante encontraram valores preditivos similares.

Arduini et al (1987), com exames entre a 18ª e a 20ª semanas de gestação, considerados alterados frente a um $RI > 0,57$, relatam sensibilidade de 63% e especificidade de 84% para o desenvolvimento de PIH. Steel et al (1988), realizando doppler contínuo com 24 semanas, descrevem níveis de sensibilidade da ordem de 24%, para qualquer tipo de hipertensão, obtendo entretanto sensibilidade de 100% para pré-eclâmpsia grave e CIUR. Steel et al (1990) fazem novo estudo com doppler entre a 16ª e a 22ª semanas, repetindo com 24 semanas se o resultado fosse anormal ($RI \geq 0,58$), conseguindo assim sensibilidade de 63% e especificidade de 89% para a pré-eclâmpsia. Jacobson et al (1990), examinam as artéria uterinas entre a 20ª e a 24ª

semanas de gravidez. Foi considerado alterado o exame com $RI \geq 0,58$ no lado não placentário ou $\geq 0,50$ no lado placentário, rendendo valores preditivos para pré-eclâmpsia com sensibilidade de 66% e especificidade de 63%. Bewley et al (1991), estudaram tanto o RI médio dos vasos (AVRI), como o pior (maior) e o melhor (menor) RI de cada paciente, além do já consagrado $RI > 0,58$. Destes parâmetros, o melhor foi o $AVRI > 95^{\circ}$ percentil, com sensibilidade de 24% e especificidade de 95%, fornecendo um risco relativo sobre as normais de 5,3. Valensise et al (1993) estudaram 272 primigestas com 22 semanas de gravidez, estando o exame alterado no valor médio de $RI > 0,58$. Quanto ao surgimento de pré-eclâmpsia, obteve-se sensibilidade de 74% e especificidade de 97%.

Newnham et al (1990) descrevem dados desestimuladores, onde as relações S/D de artéria uterina tomadas com 24 semanas em 535 gestantes normais não obtiveram correlação com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, apenas conseguindo associação significativa com de hipóxia fetal junto ao parto.

Fleischer et al (1986), estudando o sonograma das artérias uterinas de 71 gestantes hipertensas, estabeleceram como normalidade uma relação S/D (ou A/B) $< 2,6$, pois observaram mal prognóstico naquelas que possuíam um valor maior do que esse. Foram também os primeiros a correlacionarem o "notch" ou incisura, anteriormente descrito por Campbell et al (1983) com a pré-eclâmpsia. Tal elemento, na verdade um entalhe no sonograma das velocidades de fluxo na artéria uterina, desapareceria nas gestações normais por volta da 26ª semana, sendo descrito persistindo após esta época nas pacientes desenvolveriam a doença hipertensiva. Das 14 gestantes com pré-eclâmpsia estudadas por Fleischer et al (1986), apenas 2 não apresentavam incisura, enquanto que, das 41 gestantes hipertensas crônicas analisadas, apenas 3 tinham incisura.

Esta nova imagem de entalhe no sonograma das artérias uterinas aos poucos foi sendo incorporada aos trabalhos, aparentemente melhorando um pouco os valores preditivos. Perim (1991), entre nós, estudando com o doppler as artérias uterinas de 104 gestantes normais, na 26ª semana, quanto à relação A/B (média dos dois vasos) e

à presença de incisura, não encontrou bom valor preditivo com a relação $A/B > 2,6$ isoladamente, fato que não ocorreu com a presença de incisura em uma ou em ambas as artérias uterinas, elemento altamente preditivo neste material, obtendo sensibilidade de 100% e especificidade de 82%

Kofinas et al (1992) também estudaram a incisura, usando o doppler contínuo após a 24ª semana de gravidez em 123 pacientes com alguma forma de hipertensão, considerando como alterado aquele exame que apresentasse incisura ou relação $A/B > 95^\circ$ percentil (2,3 para a artéria placentária e 3,7 para a não-placentária). Foi melhor preditor de um mau prognóstico a artéria uterina placentária do que a não placentária e a presença de incisura no lado placentário associou-se com menor peso do recém-nascido, independentemente do valor da relação A/B .

Bower et al (1993) estudaram 2.058 gestantes normais com protocolo de 2 estágios. O primeiro era feito com doppler contínuo, entre a 18ª e a 22ª semanas de gestação. O segundo estágio foi realizado com doppler colorido na 24ª semana em 273 gestantes que tinham resultado inicial alterado, com $RI > 95^\circ$ percentil da população e/ou presença de incisura. Ao considerar apenas o RI , os resultados não foram muito melhores do que o da literatura, com sensibilidade de 45% e especificidade de 96%. No entanto, ao analisar somente a presença de incisura, os valores melhoraram sobremaneira, com sensibilidade de 78% e especificidade de 96%. Com tais resultados, descreve-se um risco relativo de 68 vezes (95%CI: 32-145) para as pacientes com presença de incisura no 2º exame.

Rio et al (1994), no Brasil, analisou 53 gestantes com quadro hipertensivo a esclarecer através do uso de um doppler contínuo, considerando os parâmetros de relação $A/B > 2,6$ e presença de incisura. Desta forma, e verificando o diagnóstico através da biópsia renal, obtiveram sensibilidade de 87% e especificidade de 71%.

Em 1994, North et al, procurando melhorar a acurácia da incisura, descrevem um novo índice, que visava medir a profundidade do entalhe no sonograma de onda, a assim denominada relação A/C , que seria a relação entre as velocidades do pico

sistólico e o ponto mais baixo da incisura. O estudo iniciou-se com 19 semanas, repetindo o exame com 22-24 semanas se o 1º exame fosse anormal ($RI > 90^{\circ}$ percentil ou presença de incisura). Relações $A/C > 1,95$ forneceram sensibilidade de 67% e especificidade de 78%, sendo superiores a análise feita apenas com o RI.

Seguiram-se então na literatura outras pesquisas tentando da mesma forma quantificar a profundidade da incisura. Aardema et al (2000), por exemplo, definiram o *Notch Index* (ou Índice de Incisura), que seria a fração entre a medida de profundidade da incisura e a média de fluxo do vaso. Usando tanto este parâmetro (NI) como o índice de pulsatilidade (PI) não conseguiram bons resultados preditivos em relação à pré-eclâmpsia, mas apenas para sua forma grave. Para este evento, com o NI, teríamos sensibilidade de 55% e especificidade de 74%; e, para o PI, sensibilidade de 73% e especificidade de 78%, em seus melhores níveis de corte. Aquilina et al (2000), por sua vez, utilizam a relação A/C criada por North et al (1994), comparando-a com o RI e a relação A/B , assim como a simples observação da incisura, comparando-as na predição da pré-eclâmpsia. As melhores taxas de sensibilidade (88%) e especificidade (83%) foram alcançadas com a associação $RI \geq 0,55$ e incisura bilateral. Alíás, a inclusão da presença bilateral da incisura diminuía os falsos positivos, melhorando a performance de todos os índices estudados.

Ohkuchi et al (2000) desenvolveram outro índice, o *Notch Depth Index* (NDI) ou, em português, Índice de Profundidade da Incisura, que seria a fração da distância entre o ponto mais baixo da incisura até o ponto de maior velocidade diastólica dividida pela velocidade diastólica máxima. Avaliando o caráter preditivo deste novo índice, comparando-o com a relação A/C e o RI, notam superioridade do NDI, o qual teria melhor valor preditivo positivo (22%) do que os demais, no seu nível de corte ótimo (0,14), possuindo com ele sensibilidade de 67% e especificidade de 92% para o diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Apesar desses resultados positivos e promissores, nem todos os pesquisadores conseguiram o mesmo nível de predição. Mires et al (1998), por exemplo, citam a ocorrência de baixos valores preditivos para o desenvolvimento de qualquer tipo de

hipertensão gestacional através da verificação de incisura na artéria uterina. A melhor situação de predição foi o encontro de qualquer incisura com 22 a 24 semanas de gravidez, para o evento de pré-eclâmpsia grave com parto antes da 34ª semana, onde a sensibilidade seria de 30,4% e a especificidade de 98,2%, situação esta que se associaria a RR de 22,2 vezes (IC95%: 9,3-53,1), muito embora às custas de um valor preditivo positivo do teste de apenas 5,5%. No entanto, notavam valores igualmente preditivos para outros eventos obstétricos de risco, como o descolamento prematuro de placenta e o CIUR.

Irion et al (1998), ao analisarem mais de 1.000 gestantes com 18 e 26 semanas de gravidez, através da presença de incisura, do RI e das relações A/C e A/B, notaram correlação significativa com o surgimento de pré-eclâmpsia de todos os índices, no entanto com sensibilidade máxima de 26% e valor preditivo positivo entre 7 e 9%, com boas taxas somente na especificidade, que se situou entre 85 e 90%. O exame com 18 semanas não foi estatisticamente adequado e os valores preditivos para recém-nascidos PIG foram da mesma monta do que aqueles para pré-eclâmpsia.

Da análise destes trabalhos, percebemos que os achados da circulação útero-placentários avaliados através do doppler não são constantes. Se este estudo fosse consistente e fornecesse índices suficientemente preditivos, a procura de novos índices cessaria e se chegaria finalmente a algum consenso. Não é isso o que se vê. Os critérios diagnósticos e o tipo de população estudada podem mudar, assim como as variáveis dopplervelocimétricas investigadas, mas o fato constante é que os valores preditivos positivos e sensibilidade são baixos e praticamente não se modificam, de trabalho para trabalho, senão com algumas exceções.

Em nosso material, notamos completa falta de associação estatística dos diversos índices dopplervelocimétricos com o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Poderíamos até pensar que o número de pacientes é pequeno e que talvez com mais exames poderíamos chegar a alguma conclusão, mas preferimos pensar de outra forma. Sendo a pré-eclâmpsia doença multifatorial, com algum componente familiar

e genético, passando por determinantes genéticos e ambientais, deve ocorrer a conjunção de diversos fatores para que a pré-eclâmpsia se desenvolva. De acordo com características da população e a predisposição individual a doença pode se desenvolver ou não. Talvez por isso todos os testes sejam incompletos e até inconclusivos. O peso de cada um dos fatores envolvidos na doença irá se modificar de acordo com características pessoais, de carga genética ou de exposição.

O doppler se relaciona não só com a pré-eclâmpsia, mas também com o descolamento prematuro de placenta, o retardo de crescimento intra-uterino (CIUR) e com o risco de asfixia neonatal. Todas essas complicações obstétricas têm um denominador em comum, qual seja, a invasão trofoblástica inadequada, com desenvolvimento placentário incompleto e insuficiente, possivelmente em decorrência de um mecanismo imunogenético ainda insuficientemente compreendido. Esta deficiência na invasão do trofoblasto certamente irá gerar um ambiente de relativa hipóxia placentária e, por esta via, estaria associada à pré-eclâmpsia. No entanto, esta não é a única forma de se patrocinar isquemia neste território e assim deflagrar a fisiopatologia da doença. É correto se afirmar que a pessoa que tiver esta deficiência na placentação terá uma chance muito grande de desenvolver pré-eclâmpsia, mas isso não quer dizer que as pessoas sem este processo não possam vir a ter as mesmas características finais da doença.

Fortalece esta concepção o encontro de trabalhos que descrevem a capacidade do doppler em predizer as pacientes com pré-eclâmpsia grave, de instalação precoce e que costumam repetir, de gravidez a gravidez (Aardema, 2000). Certamente, tais pacientes têm um componente imunológico muito mais acentuado, com invasão trofoblástica quase sempre insuficiente e prognóstico neonatal mais reservado. Para este tipo de paciente o doppler é de alta valia. Contudo, não parece ser para este grupo específico de adolescentes.

Não acreditamos que o problema seja metodológico. A literatura mostra valores preditivos semelhantes entre índices como RI, relação A/B, relação A/C, PI e outros. O encontro de incisura foi tão ou mais freqüente do que em outros trabalhos

ao redor do mundo, sendo encontrada na presente amostra em 57% das pacientes com 20 semanas, 39% com 26 semanas e 34% com 30 semanas.

O encontro de mais placentas laterais, ao contrário, tem muito a nos dizer. Inicialmente, este não é um achado fortuito. Kofinas et al (1989) já estabeleciam um risco maior de pré-eclâmpsia para aquelas pacientes que apresentassem implantação lateral da placenta, provavelmente por deficiência no suprimento sangüíneo, que se faria prioritariamente por uma só artéria uterina. Esses autores esclarecem que 15,4% das pacientes com placentas laterais acabaram desenvolvendo pré-eclâmpsia, enquanto que quase 2/3 de todas as pacientes com pré-eclâmpsia tinham este tipo de implantação lateral. Desta forma, pacientes com placentação lateralizada tinham um risco 2,8 vezes maior de desenvolverem pré-eclâmpsia no decorrer da gravidez.

Muito possivelmente seja por causa deste tipo de placentação que tenha surgido a associação descrita por Schulman et al (1987), em que a diferença entre os valores S/D de uma uterina e outra foi quase tão preditivo quanto o próprio valor da relação S/D, aumentando ainda mais a predição quando os dois parâmetros eram analisados conjuntamente.

Antsaklis et al (2000) observam fato semelhante, descrevendo elevados valores preditivos para pré-eclâmpsia nas mulheres com placentas total ou parcialmente laterais que tivessem pelo menos uma incisura, constatando-se sensibilidade de 69,2% e especificidade de 96,5% com 32 semanas.

Assim sendo o encontro de risco significativamente aumentado de pré-eclâmpsia nas gestantes adolescentes com placenta lateral nos lembra que elas não seriam “imunes” ao componente digamos anatômico da DHEG. Na eventualidade de ter uma diminuição no fluxo sangüíneo uterino por causa da lateralidade placentária ou outra causa, elas poderão desenvolver pré-eclâmpsia. No entanto, a ausência de significância estatística nas demais variáveis dopplervelocimétricas nos levam a pensar que este elemento anatômico não deva ser assim tão decisivo para o surgimento da doença.

De mais a mais, o relato de Porcu et al (1989) de que o volume uterino de adolescentes após a menarca seria significativamente menor do que aquele de mulheres nulíparas de 20-28 anos, com progressivo e lento aumento quanto mais distante ela estiver da menarca, faz-nos pensar que o risco anatômico da adolescente não seria assim tão pequeno e que talvez esteja relacionado com a idade ginecológica.

6.9. Fatores Predisponentes: Variáveis Clínicas

6.9.1. Ganho de Peso

Foi-nos possível verificar o ganho de peso de nossas pacientes não só durante o pré-natal como também de consulta a consulta, com cálculo da variação de peso em gramas/semana. Tal procedimento, automático no preenchimento do prontuário eletrônico, nos é muito útil do ponto de vista assistencial e certamente nos auxilia na orientação alimentar que fazemos com nossas pacientes. A possibilidade de ter esta variável em mãos nos proporciona boa reflexão sobre os resultados já apresentados.

Sem dúvida, o ganho de peso foi associado com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Embora a diferença entre os ganhos de peso dos dois grupos de paciente durante a gravidez e o pré-natal não tenha sido significativa numa primeira verificação, quando comparou-se o grupo com DHEG pura e o grupo verdadeiramente normal, com a exclusão dos casos duvidosos, revelou-se diferença significativa, com ganho médio de 12,8 Kg no grupo com pré-eclâmpsia e de 10,6 kg no grupo normotenso. Ao se confrontar o ganho de peso de consulta a consulta também conseguimos notar comportamento distinto entre os dois grupos, como podemos ver pela análise da Figura 8 e da Tabela 34.

Já com 21-24 semanas o grupo que futuramente desenvolveria pré-eclâmpsia ganhava em média mais peso (767g) do que as demais adolescentes (551g) e continuou assim até o final da gravidez, com exceção do período 25-28 semanas,

onde chegou a ter menor ganho de peso do que as demais pacientes. Não fosse este período, veríamos uma curva significativamente diferente da outra, com valores cada vez maiores de ganho de peso semanal para as futuras pré-eclâmpticas. Tal configuração nos faz refletir sobre o que tenha ocorrido.

O primeiro fato é que justamente neste período houve menor número de observações, comprometendo qualquer avaliação. Outro aspecto é que, dentre as pacientes ditas normais havia pacientes com suspeita de DHEG, a maioria delas com ganho excessivo de peso, modificando certamente a média do ganho de peso do grupo de gestantes normais. Se retirássemos as pacientes com dúvida diagnóstica, provavelmente teríamos na comparação um ganho de peso maior das pacientes com DHEG. No entanto, mesmo assim, não alcançaríamos significância estatística. Desta forma, para entendermos este gráfico, precisamos ter em mente um aspecto importante: nossas pacientes eram orientadas a fazerem dieta mais restritiva em sal quando o ganho de peso excedia os 500 g/semana.

Embora apenas solicitássemos a diminuição na quantidade de sal, sabemos, através do relato de Buul et al (1995) que a dieta hipossódica restringe consideravelmente não só o aporte de energia, como também a ingestão de proteínas, lipídeos e Cálcio, diminuindo também o ganho de peso. Por outro lado, os dados de Campbell; MacGillivray (1975) nos confirmam o benefício de uma dieta hipocalórica e com poucos carboidratos no controle dos quadros hipertensivos. Ao proporem uma dieta de 1.200 calorias/dia a mulheres que tinham tido ganho de peso superior a 570 g/semana entre a 20ª e a 30ª semanas de gravidez, esses autores conseguem comprovar não só a diminuição na incidência de transtornos hipertensivos (37,5% contra 41,2% de um grupo controle sob as mesmas condições, mas com dieta livre), como também maior participação das formas leves, sem proteinúria. Adicionalmente demonstram aparecimento mais tardio do quadro clínico, sendo em média de 39,3 semanas nos quadros leves e de 37,8 semanas nas mais graves, com proteinúria. Com o recurso da dieta, o ganho de peso ficou em 190 g/sem. nas que permaneceram normotensas, sendo de 310 g/sem. nas que desenvolveram hipertensão gestacional, comparativamente bem menos do que as do

grupo controle que tiveram ganhos de 700 g/sem. nas pré-eclâmpticas e de 520 g/sem. nas normotensas.

Dessa forma, parece claro que a nossa orientação de diminuição do sal deve ter repercutido na atenuação da curva, com menores ganhos de peso por pelo menos um certo período de tempo.

Uma dúvida que poderíamos ter, ao analisar a associação do maior ganho de peso durante a pré-natal com o surgimento de pré-eclâmpsia, é que seria possível que muito deste peso adquirido não fosse causa, mas sim efeito da doença, a partir da instalação do edema. No entanto, contra esta presunção temos alguns argumentos da literatura. Brown et al (1992) estabelecem que volume de líquido extra-celular (VLEC) não estaria aumentado na pré-eclâmpsia, mas apenas a fração volume plasmático/VLEC é que estaria diminuída, em relação à gestação normal. Por outro lado, embora o edema clínico só apareça alguns dias antes do aumento da PA e que o aumento abrupto de peso só ocorra em média 1,9 semanas antes do início dos sinais e sintomas da doença (Theron; Thompson, 1998), o aumento no ritmo de ganho de peso já se apresentou significativamente maior antes do início do 3º trimestre, entre 21 e 24 semanas.

Ilustrativa se torna a comparação que podemos fazer entre nossos dados e aqueles publicados por Singh; Borkotoky (1975). Tais autores descrevem ganho de peso proporcionalmente maior nas pacientes que desenvolveriam pré-eclâmpsia ainda no 2º trimestre, entre 20 e 30 sem., com média de ganho de 426 g contra 373 g no grupo de normotensas. Tal ganho diminuiria para 298 g nas hipertensas e de 256 g nas outras, entre 30 e 36 semanas. Se fosse o edema o grande responsável pelo ganho de peso o contrário é que devia ocorrer, com maior ganho de peso junto ao período das 36 semanas.

Outra questão duvidosa diz respeito ao quanto o ganho de peso por si só estaria correlacionado com a doença, ou se isso não seria reflexo da maior presença de obesas entre as pré-eclâmpticas que, por terem maior peso já de saída, também

não ganhariam maior número de quilos, alterando a média do grupo artificialmente. Esta questão é bem razoável, mesmo porque, como demonstram os dados de Ogunyemi et al (1998), as pacientes obesas e com sobrepeso costumam ter maior frequência de ganho de peso excessivo, em quase 50% delas. No entanto, classificando as pacientes de acordo com tipo de ganho de peso, se adequado, baixo ou excessivo, frente ao preconizado para a relação peso/altura no início do pré-natal, temos que 19% das pacientes com ganho de peso alto desenvolveram pré-eclâmpsia, contra os 7% daquelas com ganho de peso adequado ($p < 0,01$).

Neste sentido, Theron; Thompson (1993) já tinham demonstrado que, de acordo com a faixa de ganho de peso semanal durante a gravidez, diferente será a incidência de pré-eclâmpsia. Assim, quando o ganho fosse entre 330 e 450 g/sem., a incidência de pré-eclâmpsia seria de 15,1%; entre 450 e 560 g/sem., 20,6% e > 560 g/sem., 45,2%. Entretanto, o mesmo viés poderia estar embutido. Para dirimir tal dúvida, portanto, temos de nos valer dos resultados de Shepard et al (1986) que dividiram suas pacientes em 4 quartis, de acordo com ganho proporcional de peso durante o pré-natal (ganho de peso/peso pré-gravídico). A incidência de pré-eclâmpsia no 1º quartil ($\leq 15\%$ de ganho) foi de 2,5%, no 2º quartil (16-25%), de 1,8%, no 3º quartil (26-35%), de 4,3%, e no 4º quartil ($> 35\%$), de 7,0%, confirmando o quanto seria deletério o ganho excessivo de peso qualquer que fosse o peso inicial.

Última evidência da correlação entre o ganho excessivo de peso e a pré-eclâmpsia vem do trabalho de Gormican et al (1980) que tiveram a oportunidade de comparar os resultados obstétricos em um serviço de Madison em dois períodos distintos, um deles (< 1972) em que a conduta era de restrição dietética e outro (> 1972) em que a norma era não mais se restringir a dieta. O ganho de peso nos dois últimos trimestres, que tinha sido de 7,2 kg em média antes de 1972, passou para 10,9 kg após 1972, representando um ganho de peso no pós-parto de 2.130 g em média contra 180g a menos do período precedente. Apesar de um pequeno, mas significativo, aumento na média de peso dos recém-nascidos (de 3.329g para

3.450g), houve 10 casos de pré-eclâmpsia no grupo com nova conduta dietética, contra 5 casos no período anterior.

6.9.2. Pressão Arterial

O comportamento da pressão arterial, fosse diastólica, sistólica ou média foi significativamente diferente entre o grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia e as adolescentes normais.

Como podemos observar pela análise das Figuras 9 e 10, tanto a PA sistólica como a diastólica do grupo DHEG tornaram-se significativamente diferentes daquelas das adolescentes normais tão precocemente quanto a IG de 25-28 semanas, afastando-se progressivamente mais do grupo de referência até o final da gravidez. Embora estejamos falando de uma diferença de 11 mmHg na sistólica e de 8 mmHg na diastólica, importante é o fato de que o comportamento é diferenciado muitas semanas antes do aparecimento do quadro clínico, reforçando a idéia de que o mecanismo intrínseco da doença já tenha se iniciado no 2º trimestre.

Tal achado não é diferente de outros da literatura, mas ganha significado muito maior por se tratar de gestantes adolescentes, cuja possibilidade de serem hipertensas crônicas é muito remota.

Gallery et al (1977), ao acompanharem 82 gestantes (34 multíparas) durante o pré-natal, com aferições da PA por apenas dois observadores após repouso de 5 minutos, tanto na posição sentada como em decúbito lateral esquerdo (DLE), puderam notar, da mesma forma como nós, comportamento distinto entre o grupo que evoluiria com HIG e as demais pacientes, tanto na PA sistólica como na diastólica. A diferença já era significativa ($p < 0,05$) na IG de 17-20 semanas, tornando-se ainda mais pronunciada ($p < 0,001$) a partir da 33ª semana. Tais autores também compararam este modo padronizado de aferição com a PA medida na rotina pré-natal e verificaram o mesmo comportamento. Embora a PA Sistólica fosse nitidamente mais alta nas medidas da rotina pré-natal, era similarmente alterada em

ambos os grupos. Este dado nos tranqüiliza, pois um possível receio seria de que nossas medidas, tomadas na rotina do atendimento pré-natal, com observadores diferentes, poderiam ser menos fidedignas, fato este que certamente não ocorreu, pela proximidade com dados de outros autores e por terem as duas pressões o mesmo comportamento durante a gravidez.

Mountquin et al (1985) também realizaram estudo semelhante ao nosso, acompanhando 1.000 gestantes (808 primigestas) durante todas consultas pré-natais, entre 1979 e 1984, tomando a PA na posição sentada, após um mínimo de 5 minutos de repouso e só contabilizando a medida com a estabilização da pressão (< 5 mmHg). A grande amostra de pacientes possibilitou diferenciação ainda mais precoce do comportamento pressórico entre as pacientes que evoluíram com pré-eclâmpsia e aquelas que permaneceram normotensas. Esta diferença já se demonstrava significativa na IG de 9-12 sem. ($p < 0,01$), tornando-se ainda maior com 13-16 sem. ($p < 0,001$) e assumindo diferença gráfica nítida na IG de 29-32 semanas. Com 25-28 semanas, ao utilizarem como nível de corte a PA de 130x80 descreviam sensibilidade de 42% para a sistólica e 44,7% para a diastólica, assim como especificidade de 82,7% para a sistólica e 91,7% para a diastólica.

Reiss et al (1987), fazendo estudo retrospectivo de 438 nulíparas acompanhadas ambulatorialmente, notaram o mesmo comportamento pressórico, com diferença significativa entre os dois grupos de pacientes, aquelas que desenvolveriam pré-eclâmpsia e as demais pacientes, com 25-28 semanas ($p < 0,05$), que se tornava maior com 29-32 sem. ($p < 0,01$) e graficamente distinto com 35-36 semanas, tanto para a pressão sistólica como a diastólica.

Villar; Sibai (1989), examinando prospectivamente 700 gestantes jovens de Memphis, encontraram resultados também semelhantes aos nossos. As pacientes que terminariam por desenvolver pré-eclâmpsia já demonstravam comportamento pressórico significativamente diferente das demais pacientes com 24-27 semanas, alcançando diferença ainda mais significativa com 37 semanas ($p < 0,001$), IG onde também visualmente o gráfico se apresentava com diferença mais nítida. Porém,

apesar dessa diferença notada, os autores não indicavam o uso dos níveis pressóricos como teste preditivo.

O comportamento da PA Média (PAM) em nossa amostra apresentou comportamento um pouco diferente. Na primeira análise realizada, comparando as pacientes com DHEG e as demais adolescentes, não se alcançou diferença significativa entre os dois grupos. Contudo, quando realizamos uma segunda análise, excluindo as pacientes com suspeita não confirmada de pré-eclâmpsia, a PAM assumiu nova importância, conseguindo discriminar bem os dois grupos, ou seja, as pacientes que realmente tiveram pré-eclâmpsia e aquelas que ficaram normotensas, sem qualquer dúvida. Poderíamos analisar este dado de duas formas. Ou a PAM é mais especificamente ligada à pré-eclâmpsia e, por isso, só exerceu seu poder discriminatório quando os grupos eram realmente fidedignos, ou ela seria variável tão fraca na associação com a DHEG que só quando melhorasse a seleção é que seu valor apareceria.

Os primeiros a chamarem a atenção para a PA Média (PAM) na gravidez foram Page; Christianson (1976), correlacionando positivamente a PAM no 2º trimestre, calculada através da fórmula de Burton $[(S + 2D)/3]$, com o desenvolvimento *a posteriori* de pré-eclâmpsia, assim como com o nível de proteinúria e o resultado perinatal, descrevendo maior taxa de mortalidade perinatal com $PAM \geq 85$ mmHg. Quanto maior a faixa considerada de PAM no 2º trimestre, maior a taxa de pré-eclâmpsia. Porém, os autores fixaram o limite de 90 mmHg como aquele que discriminaria a paciente de alto risco para a doença. O impacto do trabalho foi grande, mesmo porque a amostra era de mais de quinze mil gestantes.

Öney; Kaulhausen (1983) repetiram a método em 200 nulíparas saudáveis e encontraram também boa associação tanto com a HIG como com a pré-eclâmpsia. Ao considerarem o nível de corte proposto por Page; Christianson (1976), notaram índices de sensibilidade de 93% e de especificidade de 62% para qualquer forma de hipertensão, sendo tais índices de 90,5% e 98,3% quando só se analisava a presença de pré-eclâmpsia.

Mountquin et al (1985) também relataram adequada associação entre a PAM no 2º trimestre e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em seu estudo com 1.000 gestantes. Considerando mais uma vez o nível de corte de 90 mmHg, puderam constatar sensibilidade de 71,1% e especificidade de 73,9%.

Apesar destes resultados, Chesley; Sibai (1988) não acreditavam ser a PAM no 2º trimestre um bom teste preditivo. Revendo os trabalhos da literatura, salientam o fato de que o valor preditivo do teste seria muito baixo, sendo na maior parte das vezes ao mesmo nível da incidência populacional da doença. Além disso, analisando o comportamento pressórico de pacientes em suas clínicas que tinham tido PAM > 90 mmHg em gestações passadas, notaram que 62 a 66% delas desenvolveram hipertensão arterial em gestações subseqüentes, sendo provavelmente hipertensas crônicas ainda sem o devido diagnóstico.

Apesar deste ponto de vista, outros trabalhos com PAM se sucedem na literatura. Um deles do próprio Sibai, conjuntamente com Villar. Neste trabalho (Villar; Sibai, 1989) a PAM foi significativa e precocemente relacionada com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, antes mesmo da PA sistólica ou diastólica, isto por volta da 19ª semana de gestação, seguindo trajetória daí em diante cada vez divergente em relação às pacientes que permaneceram normotensas. A sensibilidade da PAM $\geq$ 90 mmHg foi a menor de todos os parâmetros pressóricos, tendo no entanto a mais alta especificidade.

Ales et al (1989) realizam outra pesquisa com a PAM, determinando através de curva ROC um melhor valor de corte, o de 85 mmHg, o qual renderia sensibilidade de 88% e especificidade de 84% para a presença de qualquer tipo de hipertensão. Com este critério, puderam separar duas populações. A que tinha PAM no 2º trimestre $\geq$ 85 mmHg apresentou HIG em 7,3% das vezes e hipertensão proteinúrica em 2,9%, totalizando 32,8% de síndrome hipertensiva.

Entre nós, Vasconcellos (1991), em sua dissertação de mestrado, pode analisar a PAM de 2º trimestre em sua relação com a pré-eclâmpsia, estudando o comportamento pressórico de 111 primigestas na 26ª semana de gravidez. Examinando os níveis de PAM de 60, 65, 70, 75 e 80 mmHg, encontrou correlação significativa apenas com a PAM de 70 e 75 mmHg, optando por considerar como melhor parâmetro a $PAM \geq 75$ mmHg, com a qual conseguiu melhores resultados, com sensibilidade de 46,6%, especificidade de 90,62% e valor preditivo positivo de 43,75%. Tais valores seriam superiores até mesmo ao teste de Gant, também avaliado na mesma ocasião.

Aparentemente, no cotejamento com os trabalhos apresentados, a PAM seria um teste mais específico, fornecendo a princípio melhores valores preditivos negativos, embora possa perder um pouco na sensibilidade, frente aos demais parâmetros pressóricos. Acreditamos que a perda de significado estatístico que a PAM teve quando foi comparada entre grupos que englobavam casos duvidosos seja exatamente por esta causa. A PAM seria mais sensível na identificação dos casos realmente negativos, ou normais. Quando incluímos alguns casos possivelmente afetados dentro do grupo de normais, o valor preditivo da PAM enfraqueceu a ponto de perder a significância estatística.

Por outro lado, não podemos concordar com Chesley e Sibai na consideração de que a PAM ou as outras pressões possam estar diagnosticando casos latentes de hipertensão arterial crônica. Mais uma vez, a possibilidade disto estar ocorrendo em um grupo tão selecionado como o nosso, apenas com adolescentes, a imensa maioria de primigestas, sem histórico de doenças subjacentes, é muito remota. Assim, consideramos que a cuidadosa aferição da PA possa ser realmente preditiva nestas pacientes, indicando que o processo de reatividade vascular aumentada começa tão precocemente quanto a 25ª semana gestacional, podendo desta forma ser abordado com vistas à diminuição das complicações relacionadas com a doença.

Reservamos algumas palavras sobre a pesquisa de infecção urinária e de anemia na gravidez. Intencionamos investigá-las a partir dos dados da literatura,

principalmente Mittendorf et al (1996) e López-jaramillo (2001) e tentando relacionar com a questão nutricional. O fato de não conseguirmos identificar qualquer tipo de associação no presente estudo não quer dizer em absoluto que tais fatores não estejam realmente relacionados com a DHEG, mesmo porque o desenho da pesquisa não foi adequado para abordar tais possibilidades. Sendo levantamento retrospectivo, existe a possibilidade de subregistro das infecções urinárias, assim como ausência de registro de alguns episódios de anemia.

6.10. Valor dos Testes Preditivos

Indubitavelmente, a maior contribuição que esperávamos fornecer com a presente Tese seria investigar quais os tipos de fatores envolvidos com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia nas gestantes adolescentes, procurando entender quais seriam as razões do risco que elas certamente possuem. Assim, a procura de elementos que fossem preditivos deste risco seria secundária. No entanto, tínhamos elementos suficientes para esta investigação adicional e quisemos realizá-la, sempre com o intuito de fornecer a melhor condição possível de assistência, que viesse a diminuir as complicações relacionadas com tal diagnóstico.

Em outras seções desta dissertação já abordamos individualmente todos os fatores preditivos estudados. No entanto, seriam adequadas algumas palavras na consideração dos testes como um todo.

As curvas ROC são de grande utilidade para a visualização gráfica do caráter preditivo destes exames e elementos clínicos. Podemos notar a partir delas que tanto mais adequadamente preditivo será um teste quanto sua curva se aproximar do canto superior esquerdo do gráfico. Observamos portanto que, dos exames laboratoriais, o que mais se aproxima do ideal é o ácido úrico, principalmente aquele dosado com 32 semanas. A concentração urinária de cálcio viria a seguir, apesar da discreta maior especificidade do Cálcio total com 32 semanas. Os exames de controle clínico são muito similares entre si, mas aparentemente a PAM leva certa vantagem, com

especificidade maior do que a PA Sistólica e a Diastólica e sensibilidade mais elevada do que ganho semanal de peso.

Consideramos assim como alvissareiros tais resultados, que poderão ser usados no futuro, dentro de um protocolo bem estabelecido de cuidado pré-natal diferenciado. Ao que parece, testes simples e pouco dispendiosos poderiam nos auxiliar a identificar facilmente as adolescentes de risco.

6.11. Comentários Finais

Revendo todos os aspectos até aqui dispostos, podemos elaborar algumas reflexões adicionais.

A pesquisa aqui apresentada só nos fortalece no sentido de continuar acreditando no trabalho multiprofissional que tem se desenvolvido desde 1987 no HC-FMUSP e em outras partes do mundo, com importante melhoria das condições de saúde do adolescente e de seus filhos. Aliás, recordando a definição de saúde da OMS, o resultado deste empenho não deveria ser avaliado única e exclusivamente através de números, pois bem-estar via de regra não se mede, apenas se experimenta. No entanto, sem ele, não viveríamos. Assim sendo, o esforço que temos feito na assistência dessas pacientes encontra seu reconhecimento na observação mais sensível e atenta às novas condições de vida que ela consegue obter após o nascimento. Entretanto, em que pese tais considerações, os resultados emergentes da pesquisa vêm a corroborar tal assertiva.

A incidência de pré-eclâmpsia que logramos alcançar foi a mais baixa da história do nosso grupo de assistência e uma das mais baixas na literatura nacional, compatível com aquelas vistas em países desenvolvidos e que contam com este tipo de assistência multiprofissional há muitos anos. Considerando as condições de vida de nossas pacientes, isto se torna ainda mais relevante.

Por outro lado, as repercussões desta moléstia para a mãe e seu filho foram extraordinariamente favoráveis, tendendo a serem até melhores do que o grupo geral de adolescentes, sendo um bom exemplo disso o comportamento da mortalidade perinatal, muito mais baixa nas pacientes acometidas, pelo menos com os dados que ora temos em mãos. O que comprova que, com boa assistência, os riscos são diminuídos de forma muito intensa.

Isto não se alcança apenas com a qualidade técnica do médico. Isso tudo é reflexo de uma atenção integral e global à adolescente. Uma observação atenta do Quadro 1 há de nos revelar melhor este aspecto. Em praticamente todas as mortes perinatais houve algum tipo de descontinuidade no seguimento pré-natal. Ou a paciente chegou tarde ao pré-natal e a avaliação imprecisa da IG comprometeu a adequada avaliação do bem-estar fetal, ou a paciente simplesmente faltou à consulta de pré-natal ou ainda a falta de retorno no pós-parto não nos propiciou condições para uma melhor orientação para a mãe adolescente. Obviamente, a aderência ao pré-natal não é uma questão técnica, principalmente para a adolescente. É uma questão de empatia, de ligação afetiva não só com as pessoas da equipe, mas também com a proposta deste serviço, algo que extrapola as normas e regras, mas que toca profundamente a pessoa humana. A própria atividade em grupo, tipo sala de espera, longe das demais gestantes adultas, já é motivo para uma boa aderência ao pré-natal, mesmo porque a adolescente procura e encontra sua identidade dentro de um grupo social de pertença.

Acreditamos que a maior contribuição que pudemos dar ao estudo da pré-eclâmpsia nessa faixa etária tenha sido a investigação dos diversos fatores possivelmente relacionados com o desenvolvimento da doença. Notamos com esta investigação que o fator puramente biológico não possui a relevância que poderíamos pensar que tivesse. Inicialmente, foi de certa forma surpreendente que a nuliparidade não tenha contribuído para o risco de DHEG nestas pacientes. Entretanto, devemos lembrar que as adolescentes múltiparas habitualmente trocam de parceiro e assim perdem o fator protetor da teoria imunológica. Teríamos portanto não só a primiparidade interferindo mas também a primipaternidade, adicionando um risco

biológico sim, mas que estaria condicionado a posturas comportamentais e culturais específicas.

Outro dado que nos chamou a atenção foi a ausência de relacionamento estatístico da doença com a idade da paciente, fosse ela cronológica ou ginecológica. Talvez se o grupo fosse mais heterogêneo, com maior variabilidade na faixa etária, surgisse alguma significância com a idade mas, de qualquer forma, este fato afasta qualquer raciocínio errôneo que buscasse encontrar na idade *per si* o risco dessa gravidez. Para nós fica claro que o risco é psicossocial e, nesse sentido, temos a forte colaboração do achado sobre o estado civil, interessantemente associado com a DHEG, não no começo da gravidez, mas sim ao final dela. Outro dado, que não transpareceu na análise com o grupo DHEG, mas sim com o grupo maior da DHEGGLOBAL, foi a procedência da paciente sendo de outro estado e a situação de estar trabalhando durante a gravidez, dois fatores reconhecidamente estressantes.

Apesar disso, alguns fatores biológicos se mostraram importantes: o peso da paciente, fosse pré-gravídico, no começo da gravidez ou então ganho durante o pré-natal, além do antecedente familiar de DHEG. Não nos parece que a gestante adolescente tenha maior frequência de antecedente familiar do que outras pacientes, mas certamente ela possui deficiências nutritivas e grande dificuldade em seguir as recomendações dietéticas que o médico possa vir a dar. Mais uma vez, o risco não seria puramente biológico, mas antes seria comportamental. Conseguir orientar adequadamente a gestante adolescente em relação a sua ingesta seria portanto uma vitória das mais importantes e que provavelmente possa ser vencida dentro de um grupo multiprofissional ao invés de uma assistência tradicional. Isso tem sido tão verdadeiro que até chegou a interferir com os resultados da pesquisa, pois imaginamos que a aderência da nossa paciente às recomendações nutricionais é que tenha feito desaparecer a significância estatística que esperávamos surgir das variáveis nutricionais. É lógico que precisamos comprovar esta intuição através de trabalhos comparativos com populações não atendidas desta forma, no entanto seria ilógico se pensar que os fatores peso e ganho de peso seriam tão significativos sem a contrapartida alimentar.

Assim sendo, as variáveis que se apresentaram com relevância no estudo nos fazem afirmar que o tipo de pré-natal que estamos fazendo, com estrutura multiprofissional, está no caminho certo, abordando exatamente os maiores fatores de risco presentes nestas pacientes. O social, o psicológico e o nutricional são fatores fortemente relacionados com a pré-eclâmpsia que se desenvolve nessas pacientes. Reconhecê-los como tal perfaz o primeiro passo para o enfrentamento do problema, buscando melhores resultados.

Por outro lado, o encontro de variáveis clínicas e laboratoriais preditivas do desenvolvimento da doença nos alerta sobre a importância de um acompanhamento médico atento e tecnicamente possível. Temos diversas variáveis envolvidas, a nos sinalizarem uma condição de risco a ser reconhecida pelo médico que realiza o pré-natal. Assim, temos à nossa disposição armas úteis para o combate da doença e certamente deveremos utilizá-las. Não se trata portanto de fazer apenas um belo discurso. A equipe multiprofissional há de funcionar bem quando todas as pessoas envolvidas sejam, antes de tudo, extremamente profissionais na atividade que exercem, confiando que o colega de uma área afim possa fazer adequadamente seu trabalho. Ao médico compete fazer o diagnóstico precoce da doença e esta tarefa não pode ser delegada a outrem.

Com os resultados desta Tese, esperamos poder estimular o que há de mais importante numa equipe multiprofissional, que é a especificidade de cada um sendo utilizada para um resultado comum. Que se usem todos os recursos disponíveis, de cada um dos profissionais, para se alcançar a excelência no atendimento à paciente, sem nunca deixar de lembrar a afetividade das relações, mesmo porque técnica sem afeto não há de servir para ninguém.

7. CONCLUSÕES

Após termos examinado e discutido os resultados inerentes a pesquisa realizada com 456 gestantes adolescentes atendidas de forma multiprofissional no SGACO-HC entre 1997 e 2002, podemos neste momento apresentar as seguintes conclusões:

1. A incidência de pré-eclâmpsia, conforme critérios de hipertensão (PA $\geq 140 \times 90$ mmHg) confirmada por 2 vezes e proteinúria, foi de 6,14%. Ao considerarmos todos os casos de hipertensão, mesmo que isolados e sem confirmação, chegamos à cifra de 19,74%, certamente irreal e especulativa.

2. A incidência desta doença repercutiu na mãe adolescente aumentando as cifras de cesárea, as quais ocorreram em 64,3% dos partos, principalmente por desproporção céfalo-pélvica e distocia funcional. Tais indicações estiveram provavelmente relacionadas a maior frequência de indução do parto com ocitocina e maior incidência de RNs GIG na população com pré-eclâmpsia. Conjuntamente com o maior número de cesáreas, também ocorreu maior utilização de anestesia tipo bloqueio (raquidiana, duplo bloqueio e peridural) nas gestantes hipertensas, enquanto as demais pacientes tiveram com maior frequência a anestesia local para seus partos. Apesar do maior número de partos operatórios, não se conseguiu verificar maior frequência de complicações puerperais. Em relação ao recém nascido, houve maior frequência de RNs PIG e GIG, com maior utilização de setores de maior complexidade no berçário, como o alto e o médio risco, sendo o alojamento conjunto menos utilizado. Não ocorreu nenhuma morte perinatal no grupo DHEG, sendo todos os óbitos no grupo geral.

3. O estudo dos possíveis fatores predisponentes para a pré-eclâmpsia revelou associação significativa, na análise univariada, com as seguintes variáveis: estado civil solteira no pós-parto, cor negra, antecedente familiar de pré-eclâmpsia, peso maior ao início do pré-natal e IMC pré-gravídico maior. Quando a análise era feita excluindo os casos duvidosos, também assumiram significância as variáveis altura inicial maior no início do pré-natal, maior ganho de peso durante a gravidez e

também durante o acompanhamento pré-natal. Na análise multivariada, permaneceram como variáveis independentes e significativas: o antecedente familiar de DHEG (OR= 2,83), o peso inicial (OR=2,35) e o estado civil solteira (OR=1,96), além dos exames de calciúria (OR=0,65) e ácido úrico (OR=2,13) com 36 semanas. Vale frisar que não se associaram com a pré-eclâmpsia nenhuma das variáveis econômicas e culturais, assim como a paridade e as variáveis de ingesta nutricional

4. Quanto ao valor preditivo de exames e elementos de acompanhamento clínico, inicialmente observou-se associação significativa com a pré-eclâmpsia os seguintes: ácido úrico com 32 e 36 semanas, calciúria com 36 semanas, localização lateral da placenta com 26 e 30 semanas, ganho de peso semanal a partir de 21-24 semanas, PA sistólica e diastólica a partir de 25-28 semanas. Com a análise adicional, excluindo os casos duvidosos de pré-eclâmpsia, assumiu significância, junto com os demais, a PA Média a partir de 25-28 semanas. Nenhuma das variáveis dopplervelocimétricas alcançou significância estatística e por isso não foram estudadas em relação ao seu valor preditivo. A análise com curvas ROC revelou como tendo melhor performance preditiva o ácido úrico com 32 semanas (Sens: 66,7% e Esp: 99,94%) e 36 semanas (Sens: 50% e Esp: 88,2%), seguido pela PA Média entre 28 e 32 semanas (Sens: 77,4% e Esp: 54,20%), além da concentração de Cálcio urinário com 32 e 36 semanas (Sens: 50% e Esp: 58,8%). Os demais exames possuem valores preditivos mais similares entre si, com vantagem em termos de sensibilidade para os clínicos (PAS: Sens:61,3% e Esp: 38,3%; PAD: Sens: 64,5% e Esp: 41,8%; Ganho de Peso: Sens: 51,6% e Esp: 54,8%) e de especificidade para a calciúria de 24 horas com 32 semanas (Sens: 33,3% e Esp: 73,5%). Adicionalmente, a regressão logística forneceu fórmulas matemáticas para cálculo do risco de pré-eclâmpsia para as variáveis mais fortemente associadas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AARDEMA, M.W.; DE WOLF, B.T.H.M.; SARO, M.C.S.; OOSTERHOF, H.; FIDLER, V.; AARNOUDSE, J.G. Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. **Ultrasound.Obstet.Gynecol.**, v. 16, p. 630-34, 2000.
2. AARDEMA, M.W.; LANDER, M.; OOSTERHOF, H.; DE WOLF, B.T.H.M.; AARNOUDSE, J.G. Doppler ultrasound screening predicts recurrence of poor pregnancy outcome in subsequent pregnancies, but not the recurrence of pih or preeclampsia. **Hypertens.Pregnancy.**, v.19, p. 281-88, 2000.
3. ADAMS, E.K.; MELVIN, C.L. Costs of maternal conditions attributable to smoking during pregnancy. **Am.J.Prev.Med.**, v. 15, p. 212-9, 1998.
4. ADEDOYIN, M.A.; ADETORO, O. Pregnancy and its outcome among teenage mothers in Ilorin, Nigeria. **East.Afr.M.J.**, v. 66, p. 448-52, 1989.
5. AGRESTI, A. Categorical Data Analysis. New York. John Wiley & Sons, 1989.
6. ALEGRIA, F.V.L.; SCHOR, N.; SIQUEIRA, A.A.F. Gravidez na Adolescência: Estudo Comparativo. **Rev.saúde públ.**, v. 23, p. 473-7, 1989.
7. ALEIXO, P.L.P. Gestação na adolescência. In: I Congresso Nacional – A Saúde do Adolescente, Brasil, Academia Nacional de Medicina, p. 467-82, 1991.
8. ALES, K.L.; NORTON, M.E.; DRUZIN, M.L. Early prediction of antepartum hypertension. **Obstet.Gynecol.**, v. 73, p. 928-937, 1989.
9. ALEXANDER, D.; KOFINAS, M.D.; MARY PENRY, R.N.; MELISSA SWAIN, R.N.; CHRISTOS, G.; HATJIS, M.D. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. **Am.Obstet.Gynecol.**, v. 161, p. 1536-9, 1989.
10. ALIAGA, E.M.; SUAZO, E.W.; DIAZ, J.I.; MUÑOZ, R.G.; MENESES, M.C.B.; ARAYA, M.O.; VENEGAS, M.E.V. Experiencia en una unidad de gestantes. **Rev.Chil.Obstet.Ginecol.**, v., p. 127-39, 1985.

11. AMAR, I.; SOARES, M.M.O.; REZENDE FILHO, J. Notas sobre a prenhez e o parto no adolescente. Estudo de 200 casos da Maternidade da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. **J.Bras.Ginecol.**, v. 100, p. 313-7, 1990.
12. AMBE, A.K.; LA ROSA, J.M.M.; HERRERA, M.T.O.; DURAN, A.A. Embarazo en la adolescente. Análisis de 500 casos. **Ginec.Obstet.Méx.**, v. 50, p. 179-82, 1982.
13. ANAI, T.; HIROTA, Y.; YOSHIMATSU, J.; OLGA, M.; MIYAKAWA, I. Hypocalciuria i women with preeclampsia. **Nippon.Sanka.Fujinka.Gakkai.Zasshi.**, vv. 44, p. 28-32, 1992.
14. ANTIQUE, P.J.F. Mortalidad materna y perinatal en la hipertension inducida por el embarazo. **Isabelica méd.**, v. 11, p. 61-79, 1986.
15. AQUILINA, J.; BARNETT, A.; THOMPSON, °; HARRINGTON, K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. **Utrasound.Obstet.Gynecol.** v. 16, p. 163-70, 2000.
16. ARDUINI, D.; RIZZO, G.; ROMANINI, C.; MANCUSO, S. Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension. **Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.**, v. 26, p.335-341, 1987.
17. ARECHAVALETA, H.; UZCATEGUI, O.; MIRANDA, M.; SOTO, J.; VIDAL, J.; FLORES, R.; ARIAS, G.; VILLALOBOS, A. Embarazo de adolescentes. **Rev.Obst.Gin.Venezuela**, v. 45, p. 89-91, 1985.
18. ARKADER, J; VASCONCELOS, M. Mortalidade materna e perinatal. In: **Hipertensão na gravidez: Manual de Orientação**. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 1997.
19. AUGUST, P.; MARCACCIO, B.; GERTNER, J.M.; DRUZIN, M.L.; RESNICK, L.M.; LARAGH, J.H. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**; v. 166, p. 1295-9, 1992.
20. AVILA, .L.V.L.; ANGARITA, J.S. Parto en la adolescente. **Rev.Colomb.Obstet.Ginecol.**, v. 44, p. 133-137, 1993.
21. AYRES, J.R.C.M.; CALAZANS, G.J.; FRANÇA JUNIOR, I. Vulnerabilidade do adolescente ao HIV/AIDS. In: VIEIRA, E.M.; FERNANDES, M.E.L.; BAILEY, P.; McKAY, A. **Seminário Gravidez na adolescência**. Rio de Janeiro, Associação Saúde da Família, 1998. P.97-109.

22. BAIRD, D.; HYTTEN, F.E.; THOMSON, A.M. Age and human reproduction. **J.Obst.Gynaec.Brit.Emp.**, v. 65, p. 865-76, 1958.
23. BARROS, A.C.; LEMOS, M.R.F.; GONÇALVES, S.R.; ZUGAIB, M. Mortalidade materna: análise de 56 casos. **Rev.Ginec.Obst.**, v. 1, p. 103-7, 1990.
24. BASSIOUNI, B.A.; FODA, A.I.; RAFEI, A.A. Maternal and fetal plasma zinc in pre-eclampsia. **Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.**, v. 9, p. 75-80, 1979.
25. BATTAGLIA, F.C.; FRAZIER, T.M.; HELLEGERS, A.E. Obstetric and pediatric complications of juvenile pregnancy. **Pediatrics**, v. 32, p. 902-10, 1963.
26. BAUER, AA.; CARVALHO, C.M.P.; FARIA, G.R.; VILELA, M.C. Aspectos maternos e perinatais em gestantes adolescentes. **Anais da IIª Jornada Paulista de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP**, p. 93. Guarujá, São Paulo, novembro 1993.
27. BEDONI, D.R.A.; LEONE, C.R.; KAHHALE, S.; ZUGAIB, M.; RAMOS, J.L.A. Caracterização e mortalidade neonatal dos filhos de mães hipertensas graves no BAM-HCFMUSP em 1990 e 1991. **Abstracts do III Congresso Latino-Americano de Perinatologia e V Simpósio Nacional de Hipertensão na Gravidez**. São Paulo, 1993, p. 65.
28. BELEZA FILHO, A.A.L.; DALACORTE, J.; BELOTTO, L.C.; SAAB NETO, J.A.; GARCIA, W.Z. Gestação na adolescência. **J.Bras.Ginecol.**, v. 94, p. 271-4, 1984.
29. BELIZÁN, J.M.; VILLAR, J. The relationship between calcium intake and edema, proteinúria, and hypertension gestosis: an hypotesis. **Am.J.Clin.Nutr.**, v. 33, p. 2202-7, 1980.
30. BELIZÁN, J.M.; VILLAR, J.; GONZALEZ, L.; CAMPODONICO, L.; BERGEL, E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. **N.Engl.J.Med.**, v. 325, p. 1399-405, 1991.
31. BELIZÁN, J.M.; VILLAR, J.; ZALAZAR, A.; ROJAS, L.; CHAN, D.; BRYCE, G.F. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. **Am.J.Obstet.Ginecol.**, v. 146, p. 145-52, 1983.

32. BERENSON, A.B.; WIEMANN, C.M.; McCOMBS, S.L. Adverse perinatal outcomes in young adolescents. **J.Reprod.Med.**, v. 42, p. 559-64, 1997.
33. BERG, M.; TAYLOR, B.; EDWARDS, L.E.; HAKANSON, E.Y. Prenatal care for pregnant adolescents in a public high school. **J.Sch.Health**, v. 49, p. 32-5, 1979.
34. BEWLEY, S.; COOPER, D.; CAMPBELL, S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. **Br J Obstet Gynaecol** v. 98, p. 871-879, 1991.
35. BHALERAJ, A.R.; DESAI, S.V.; DASTUR, N.A.; DAFTARY, S.N. Outcome of teenage pregnancy. **J.Posgrad.Med.**, v. 36, p. 136-9, 1990.
36. BITTAR, R.E.; BORTOLOTO, M.R.L.; BRACHER, E.S.B.; MOTTA, E.V.; ZUGAIB, M. - Gestação na Adolescência: Resultados Maternos e Perinatais. **Anais do 44º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia**, Brasília, 1991.
37. BLUM, R.W.; GOLDHAGEN, J. Teenage pregnancy in perspective. **Clin.Pediatr. (Phila)**, v. 20, p. 335-40, 1981.
38. BOCHNER, K. Pregnancies in juveniles. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 83, p. 269-71, 1962.
39. BOISSELIER, P.H; HAJALI, B.; BOYER, F.; TALBOT, A.; TISON, E.; CHOURAQUI, AA.; BARRAT, J. La grossesse chez l'adolescente. **J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.**, v. 14, p. 607-11, 1985.
40. BORGHI, R.; BAXTER, Y.; GALLETTA, M.A.; MACULEVICIUS, J.; ZUGAIB, M. Mudanças no comportamento alimentar em gestantes adolescentes. **Rev.Ginec.Obst.**, v. 8, p. 20-22, 1997.
41. BOWER, S.; BEWLEY, S.; CAMPBELL, S. Improved prediction of preeclampsia by to-satge screening of uterine arteries using the early diastolic noth and color doppler imaging. **Obstet.Gynecol.**, v. 82, p. 78-83, 1993.
42. BOWER, S.; SCHUCHTER, K.; CAMPBELL, S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation **Br J Obstet Gynecol.**, v. 100, p. 989-94, 1993.

43. BOULT, B.E.; CUNNINGHAM, P.W. Some aspects of obstetrics in black teenage pregnancy: a comparative analysis. **Med.Law.**, v. 15, p. 93-97, 1995.
44. BOZKAYA, H.; MOCAN, H.; USLUCA, H.; BESER, E.; GÜMÜSTEKIN, D. A retrospective analysis of adolescent pregnancies. **Gynecol.Obstet.Invest.**, v. 42, p. 146-50, 1996.
45. BRADFORD, J.A.; GILES, W.B. Teenage pregnancy in western Sydney. **Aust.N.Z.J.Obst.Gynaecol.**, v. 29, p. 1-4, 1989.
46. BRAGA, L.F.C.O.; NAZARENO, E.R.; FANINI, M.L.; SOARES, V.M.N.; HIRATA, V.M. Relatório dos Comitês de morte materna do Paraná. **Femina**, v. 21, p. 794-811, 1993.
47. BRIGGS, R.M.; HERREN, R.R.; THOMPSON, W.B. Pregnancy in the young adolescent **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 84, p. 436-41, 1962.
48. BROWN, H.L.; FAN, Y.D.; GONSOULIN, W.J. Obstetric complications in young teenagers. **South.Med.J.**, v. 84, p. 46-8, 1991.
49. BROWN, M.A.; ZAMMIT, V.C.; MITAR, D.M. Extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. **J.Hypertens.**, v. 10, p. 61-8, 1992.
50. BUCHER, H.C.; GUYATT, G.H.; COOK, R.J.; HATALA, R.; COOK, D.J.; LANG, J.D.; HUNT, D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J.Americ.Med.Assoc.**, v. 275, p. 1113-1117, 1996.
51. BUUL, B.J.A.; STEEGERS, E.A.P.; JONGSMA, H.W.; RIJPKEMA, A.L.; ESKES, T.J.A.B.; THOMAS, C.M.G.; BAADENHUYSEN, H.; HEIN, P.R. Dietary sodium restriction in the prophylaxis of hypertensive disorders of pregnancy: effects on the intake of other nutrients. **Am.J.Clin.Nutr.**, v. 62, p. 49-75, 1995.
52. CABRAL, A.C.V.; PEIXOTO, R.M.L.; MIRANDA, S.P.; VIEIRA, E. Gravidez e adolescência. **J.Bras.Ginec.**, v. 95, p. 251-53, 1985.
53. CABRERA, J.H.; GÓMEZ, C.U.; OJEDA, V.M.; CASTILLO, J.C.; MELÉNDEZ, R.L.; OJEDA, R.S. Repercusión de la enfermedad hipertensiva gravídica en los indicadores de morbilidad perinatal y materno 1986-1993. **Rev.cuba.obstet.ginecol.**, v. 22, p. 34-44, 1996.

54. CALZADA, R.J.T. Embarazo en adolescentes. Comparación de complicaciones, peso, somatometría y calificación de Apgar com la población general. **Ginec.Obst.Méx.**, v. 60, p. 291-5, 1992.
55. CAMPBELL, M.D.; MACGILLIVRAY, I. The effect of a low calorie diet or a thiazide diuretic on the incidence of pre-eclampsia and on birth weight. **Br.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 82, p. 572-7, 1975.
56. CAMPBELL, S.; PEARCE, J.M.F.; HACKETT, G.; COHEN-OVERBEEK, T.; HERNANDEZ, C. Qualitative Assesment of uteroplacental Blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. **Obstet.Gynecol.**, v. 68, p. 649-53, 1986.
57. CARROLI, G.; DULEY, L.; BELIZÁN, J.M.; VILLAR, J. Calcium supplementation during pregnancy a systematic review of randomized controlled trials. **Brit.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 101, p. 753-58, 1994.
58. CHERRY, F.F.; SANDSTEAD, H.H.; ROJAS, P.; JOHNSON, L.K.; BATSON, H.K.; WANG, X.B. Adolescent pregnancy: associations among body weight, zinc nutriture, and pregnancy outcome. **Am.J.Clin.Nutr.**, v. 50, p. 945-54, 1989.
59. CHESLEY, L.C.;History and Epidemiology of Preeclampsia-Eclampsia. **Clin.Obst.Gynecol.**, v. 27, p. 801-820, 1984
60. CHESLEY, L.C.; SIBAI, B.A. Clinical significance of elevated mean arterial pressure in the second trimeter. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 159, p. 159-275, 1988.
61. CLARK, A.M.; THOMSON, H.D.; MANTELL, C.D.; HUTTON, J.D. Comprehensive antenatal care and education of young adolescents: beneficial effects on pregnancy and outcome. **N.Z.Med.J.**, v. 99, p. 59-62, 1986.
62. CLARK, J.F. Toxemia is major complication in teen pregnancy. **Ob-Gyn News.**, v. 5: p. 35-8, 1970.
63. CLAUSEN, T.; SLOTT, M.; SOLVOLL, K.; DREVON, C.A; VOLLSET, S.E.; HENRIKSEN, T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 185, p. 451-58, 2001.
64. CNATTINGIUS, S.; MILLS, J.L.; YUEN, J.; ERIKSSON, O.; SALONEN, H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae,

- and intrauterine growth restriction. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 177, p. 156-61, 1997.
65. COATES, J.B. Obstetrics in the very young adolescent. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 108, p. 68-72, 1970.
66. COETZEE, L.F. Pregnancy in the south african non-white teenager. **S.Afr.Med.J.**, v. 44, p. 1373-76, 1970.
67. CONDE-AGUDELO, A.; ALTHABE, F.; BELIZÁN, J.M.; KAFURY-GOETA, A.C. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 181, p. 1026-35, 1999.
68. CONDE-AGUDELO, A.; BELIZAN, J.M.; LEDE, R.; BERGEL, E. Prediction of hypertensive disorders of pregnancy by calcium/creatinine ratio and other laboratory tests. **Int.J.Gynaecol.Obstet.**; v. 47, p. 285-6, 1994.
69. CONDE-AGUDELO, A.; BELIZÁN, J.M. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of latin american and caribbean women. **Br.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 107, p. 75-83, 2000.
70. CONDE-AGUDELO, A.; LEDE, R.; BELIZÁN, J. Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. **Obstet.Gynecol.Surv.**, v. 49, p. 210-22, 1994.
71. CONTRERAS, A.D. Embarazo en adolescentes de 11 a 15 años. **Rev.Col.Obst.Ginec.**, v. 24, p. 259-71, 1973.
72. CONTRERAS, A.D. ¿ El embarazo en adolescentes es siempre de alto riesgo? **Rev.Col.Obst.Ginec.**, v. 26, p. 385-95, 1975.
73. CORREY, J.F.; KWOK, P.C.; NEWMAN, N.M.; CURRAN, J.T. Adolescent pregnancy in Tasmania. **Med.J.Aust.**, v. 141, p. 150-54, 1984.
74. COSTA, C.F.F. Primiparidade precoce na Maternidade Prof. Monteiro de Moraes. **Gin.Obst.Bras.**, v. 5, p. 115-45, 1982.
75. COSTA, S.H.M.; RAMOS, J.G.L.; VETTORI, D.V.; LOUZADO, M.; DORNELLES, M.S.; BASTOS, M.M. A hipocalciuria gestacional é um achado consistente para o diagnóstico de pré-eclampsia? **Rev.Ginec.Obstet.**, v. 10, p. 221-226, 1999.
76. COVI, G.; CORSATO, M.; PALUANI, F.; MARCOLONGO, A.; MINUZ, P.; LECHI, I. Reduced urinary excretion of calcium in pregnancy induced

- hypertension: relationship to renal prostaglandin excretion. **Clin.Exper.Hypert. Part B - Hypert.Pregn.**, v. B9, p. 151-68, 1990.
77. CREATSAS, G.; GOUMALATSOS, N.; DELIGEOROGLOU, E.; KARAGITSOU, T.; CALPAKTSOGLOU, C.; AREFETZ, N. Teenage pregnancy: Comparison with two groups of older pregnant women. **J.Adol.Health**, v. 12, p. 77-81, 1991.
78. CUNHA, A.C. Estrutura e apresentação de dissertações e teses. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Serviço de Biblioteca e Documentação. São Paulo, 1993.
79. CUNHA, S.P.; SALA, M.M.; SÁ, M.F.S.; YAZLLE, M.E.H.D.; JORGE, S.M.; BEREZOWSKY, A.T. – Pré-eclâmpsia IV:Aspectos Pediátricos. *Rev Bras Ginecol Obstet.*, v. 3, p. 195-8, 1981.
80. CUNNINGHAM, F.G.; MACDONALD, P.C.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP III, L.C. **Williams Obstetrics** 19th Edition Appleton & Lange, Norwalk-Connecticut-USA, 1993, pag.767.
81. D'ANNA, R.; BAVIERA, G.; SCILLIPOTI, A.; LEONARDI, I.; LEO, R. The clinical utility of serum uric acid measurements in pre-eclampsia and transient hypertension in pregnancy. **Panminerva.Med.**, v. 42, p. 101-3, 2000.
82. DAVIDSON, M.B. Clinical implications of insulin resistance syndromes. **Am.J.Med.**, v. 99, p. 420-26, 1995.
83. DAVIES, J.A.; GALLIVAN, S.; SPENCER, J.A.D. Randomised controlled trial of doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. **Lancet.**, v. 340, p. 1299-1303, 1992.
84. DARZÉ, E. A adolescente e sua saúde reprodutiva - Desempenho obstétrico na primigrávida em idade igual ou menor do que 16 anos. **Rev.Bras.Ginecol.Obstet.**, v. 4, p. 64-70, 1989.
85. DEISHER, R.W.; LITCHFIELD, C.; HOPE, K.R. Birth outcomes of prostituting adolescents. **J.Adolesc.Health**, v. 12, p. 528-33, 1991.
86. DE JONG, C.L.; PAARLBERG, K.M.; VAN GEIJN, H.P.; SCHIPPER, E.J.; BAST, A.; KOSTENSE, P.J.; DEKKER, G.A. Decreased first trimester uric acid production in future preeclamptic patients. **J.Perinat.Med.**, v. 25, p. 347-52, 1997.

87. DE LEE, J.B.; GREENHILL, J.P. **Principles and practice of Obstetrics**. 9th edition, Philadelphia e Londres, W.B.Saunders Company, p. 600, 1947.
88. DIAS, M.C.G.; STABE, C.; MACULEVICIUS, J.; RUOCCO, R.; GALLETTA, M.A.; ZUGAIB, M. Inadequação alimentar em gestantes adolescentes acompanhadas em pré-natal multiprofissional. **Rev.Bras.Nutr.Clin.(Supl)**, v. 12, p. S162, 1997.
89. DICKENS, H.O.; MUDD, E.H.; GARCIA, C.R.; TOMAR, K.; WRIGHT, D. One hundred pregnant adolescents, treatment approaches in a university hospital. **Am.J.Public.Health** , v. 63, p. 794-800, 1973.
90. DODGE, E.F.; BROWN, W.E. – The effect of age upon obstetric complications in the primigravida. **Southern Med J**, v. 43, p. 1060-7, 1950.
91. DUENHOELTER, J.H.; JIMENEZ, J.M.; BAUMANN, G. Pregnancy performance of patients under fifteen years of age. **Obstet.Gynecol.**, v. 46, p. 49-52.
92. DUQUE, C.A.E.; MESA, M.C. Características de las adolescentes obstétricas. Estudio comparativo com pacientes de 19 a 30 años. Hospital Universitario de Caldas – 1989. **Rev.Colomb.Obstet.Ginecol.**, v. 44, p. 123-6, 1993.
93. DWYER, J.F. Teenage pregnancy **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 118, p. 373-6, 1974.
94. EFIONG, E.I.; BANJOKO, M.O. The obstetric performance of nigerian primigravidae aged 16 and under. **Brit.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 82, p. 228-33, 1975.
95. EGWUATU, V.E. Plasma concentration of urate, urea and creatinine in Nigerian primigravidae with pre-eclampsia. **Trop.geogr.Med.**, v. 38, p. 11-5, 1986.
96. ELSTER, A.B.; LAMB, M.E.; TAVARÉ, J.; RALSTON, C.W. The medical and psychosocial impact of comprehensive care on adolescent pregnancy and parenthood. **JAMA**, v. 258, p. 1187-92, 1987.
97. ESCOBAR, A.; BALCÁZAR, N. – Factores de riesgo y características de la gestación en la adolescente y su hijo. **Rev colomb obst ginecol.**, v. 46, p. 109-116, 1995.
98. ESKENAZI, B.; FENSTER, L.; SIDNEY, S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. **JAMA**, v. 266, p. 237-41, 1991.

99. FAIRFIELD, L.; EDIN, M.D. – Mothers under sixteen. **Lancet** 2: 61-3, 1940.
100. FAY, R.A.; BROMHAM, D.R.; BROOKS, J.A.; GEBSKI, V.J. Platelets and uric in the prediction of preeclampsia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v.152, p. 1038-9, 1985.
101. FEENEY, J.G.; SCOTT, J.S. Pre-eclampsia and changed paternity. **Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.**, v. 11, p. 35-8, 1980.
102. FELICE, M.E.; GRANADOS, J.L.; ANCES, I.G.; HEBEL, R.; ROEDER, L.M.; HEALD, F.P. The young pregnant teenager. Impact of comprehensive prenatal care. **J.Adolesc.Health Care**, v. 1, p. 193-7, 1981.
103. FLEISCHER, A.; SCHULMAN, H.; FARMAKIDES, G.; BRACERO, L.; GRUNFELD, L.; ROCHELSON, B.; KOENIGSBERG, M. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 154, p. 806-13, 1986.
104. FRANKENFIELD, D.C. Pregnancy. In: The A.S.P.E.N. **Nutrition Support Practice Manual** n° 20, p. 1-8, 1998.
105. FRENKEI, Y.; BARKAI, G.; MASHIACH, S.; DOLEV, E.; ZIMILICHMAN, R.; WEISS, M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. **Obstet.Gynecol.**, v. 77, p. 689-91, 1991.
106. FRIEDMAN, S.A.; TAYLOR, R.N.; ROBERTS, J.M. – Pathophysiology of Preeclampsia. **Clin Perinatol** v. 18, p. 661-682, 1991.
107. GALLAIS, AA.; ROBILLARD, P.Y.; NUISSIER, E.; CUIRASSIER, T.; JANKY, E. Adolescence et maternité en Guadeloupe. A propos de 184 observations. **J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.**, v. 25, p. 523-27, 1996.
108. GALLERY, E.D.; ROSS. M.; GRIGG, R.; BEAN, C. Are the renal functional changes of human pregnancy caused by prostacyclin? **Prostaglandins**. v.30, p. 1019-29, 1985.
109. GALLERY. E.D.; ROSS, M.; HUNYOR, S.N.; GYÖRY, A.Z. Predicting the development of pregnancy-associated hypertension the place of standardised blood-pressure measurement. **Lancet.**, v. 1, p. 1273-75, 1977.
110. GALLETTA, M.A.; BITTAR, R.E.; DÓREA, G.H.; CHUBA, C.C.; ZUGAIB, M. Intercorrências Clínicas durante a Gravidez na Adolescência. **Anais da IIIª Jornada Paulista de Obstetrícia e Ginecologia da Sociedade de**

- Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (SOGESP)**, Guarujá-SP, nov/dez 1995.
111. GALLETTA, M.A.; LIPPI, A.; DEL ZOTTO, S.B.; ZUGAIB, M. Fatores associados com a pré-eclâmpsia na Gestação de Adolescentes. **Anais do VI Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia da SOGESP**, p. 35. São Paulo, novembro de 2000.
 112. GALLETTA, M.A. Pré-eclâmpsia. *In*: ZUGAIB, M.; BITTAR, R.E. **Protocolos Assistenciais Clínica Obstétrica FMUSP** Ed. Atheneu. São Paulo, 1997. 1a. edição. Pag: 229-33.
 113. GOLDBERG, G.L.; CRAIG, C.J.T. Obstetric complications in adolescent pregnancies. **S.A.Med.J.**, v. 64, p. 863-4, 1983.
 114. GONZÁLEZ, A.L.L.; GALVÁN, G.U.; ALPUCHE, G.; ARAUZ, J.F.R. Factores de riesgo para preeclampsia. Análisis multivariado. **Ginecol.Obstet.Méx.**, v. 68 suppl, p. 357-62, 2000.
 115. GORMICAN, A.; VALENTINE, J.; SATTER, E.; Relationship of maternal weight gain, prepregnancy weight, and infant birthweight. **J.Am.Diet.Assoc.**, v. 77, p. 662-7, 1980.
 116. GRANT, J.A.; HEALD, F.P. Complications of adolescent pregnancy. Survey of the literature on fetal outcome in adolescence. **Clin.Pediatr.**, v. 11, p. 567-70, 1972.
 117. GRIMM, L.M. Changed patterns of obstetric care: maternity continuity clinic. **Am.J.Nurs.**, v. 73, p. 1723-5, 1973.
 118. HACKER, E.M.; EPPERSON, J.W.W.; PRIDDLE, H.D.; LONGYEAR, H.W. An analysis of the adolescent obstetric patient. **Am.J.Obst.Gynec.**, v. 64, p. 644-49, 1952.
 119. HADDAD, N.; SILVA, M.B. – Mortalidade Feminina em Idade Reprodutiva no Estado de São Paulo, Brasil, 1991-1995: Causas Básicas de Óbito e Mortalidade Materna. **Rev Saude Publica**. v. 34, p. 64-70, 2000.
 120. HAMLIN, R.M.J. The prevention of eclampsia and preeclampsia. **Lancet**, v. 1, p. 64-5, 1952.
 121. HANNAFORD, P.; FERRY, S.; HIRSCH, S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. **Heart**, v. 77, p. 154-58, 1997.

122. HARDY, J.B.; KING, T.M.; REPKE, J.T. The Johns Hopkins adolescent pregnancy program: an evaluation. **Obstet.Gynecol.**, v. 69, p. 300-6, 1987.
123. HARRIS, J.W. Pregnancy and Labor in young primiparae. **Johns Hopkins Hosp.Bull.**, v. 371, p. 12-16, 1922.
124. HARRISON, K.A.; ROSSITER, C.E.; CHONG, H.; LISTER, U.G.; BAND, Q.; BRIGGS, N.D.; EKWEMPU, C.C. Zaria Maternity Survey: 1976-1979 - 3. The influence of maternal age and parity on childbearing with special reference to primigravidae aged 15 years and under. **Population Report** , n 9, 1987.
125. HASKINS, A.L. Discussion In: ISRAEL, SL.; WOUTERSZ, T.B. Teen-age obstetrics. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 85, p. 666-8, 1963.
126. HASSAN, H.M.; FALLS, F.H. The young primipara. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 88, p. 256-69, 1964.
127. HASSAN, T.J.; SADARUDDIN, A.; JAFAREY, S.N. Serum calcium, urea and uric acid levels in pre-eclampsia. **J.Pak.Med.Assoc.**, v.41, p. 183-5, 1991.
128. HAY, D.M.; BOYD, J.J. A study of the obstetric performance of adolescent jamaican primigravida. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v.116, p. 34-8, 1973.
129. HERRERA, J.A. ; ALVARADO, J.P.; RESTREPO, W. Riesgo biopsicosocial prenatal y preeclampsia. **Aten.Primaria**, v. 16, p. 552-55, 1995.
130. HICKMAN, P.E.; MICHAEL, C.A.; POTTER, J.M. Serum uric acid as a marker of pregnancy-induced hypertension. **Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.**; v. 22. p. 198-202, 1982.
131. HILL, L.M. - Metabolism of Uric Acid in the prediction of pre-eclampsia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 152, p. 1038, 1978
132. HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. Applied logistic regression. New York. John Wiley & Sons, 1989.
133. HSU, C.D.; WILKELSTEIN, A.L.; MARDER, S.J. Anthropometric factors and the risk of preeclampsia in adolescent pregnancy. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 182, p. S71, 2000 [20th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine].
134. HULKA, J.F.; SCHAAF, J.T. Obstetrics in adolescents: a controlled study of deliveries by mothers 15 years of age and under. **Obst.Gynec.**, v. 23, p. 678-85, 1964.

135. HUNT, I.F.; MURPHY, N.J.; CLEAVER, A.E.; FARAJI, B.; SWENDSEID, M.E.; BROWDY, B.L.; COULSON, A.H.; CLARK, V.A.; SETTLAGE, R.H.; SMITH, J.C. Zinc supplementation during pregnancy in low-income teenagers of mexican descent: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy. **Am.J.Clin.Nutr.**, v. 42, p. 815-28, 1985.
136. HUTCHINS, F.L.; KENDALL, N.; RUBINO, J. Experience with teenage pregnancy. **Obst.Gynec.**, v. 54, p. 1-5, 1979.
137. IKEDIFE, D. Eclampsia in multipara. **Br.Med.J.**, v. 280, p. 985-6, 1980.
138. IRION, O.; MASS, J.; FOREST, J.C.; MOUTQUIN, J.M. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in lowrisk nulliparous women. **Brit.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 105, p. 422-29, 1998.
139. ISBERNER, F.; WRIGHT, W.R. Comprehensive prenatal care for pregnant teens. **J.Sch.Health**, v. 57, p. 288-92, 1987.
140. ISRAEL, S.L.; WOUTERSZ, T.B. Teen-age obstetrics. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 85, p. 659-66, 1963.
141. JACOBSON, S.; IMHOF, R.; MANNING, N.; MANNION, V.; LITTLE, D.; REY, E.; REDMAN, C. The value of doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 162, p. 110-14, 1990.
142. JÓNSDÓTTIR, L.S.; ARNGRIMSSON, R.; GEIRSSON, R.T. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. **Acta Obstet.Gynecol.Scand.**, v. 74, p. 772-76, 1995.
143. KAAJA, R.; LAIVUORI, H.; LAAKSO, M.; TIKKANEN, M.J.; YLIKORKALA, O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. **Metabolism**, v. 48, p. 892-96, 1999.
144. KAAJA, R.; TIKKANEN, M.J.; VIINIKKA, L., YLIKORKALA, O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. **Obstet.Gynecol.**, v. 95, p. 353-56, 1995.
145. KAHHALE, E.M.P.; GALLETTA, M.A.; QUAYLE, J.; LUCIA, M.C.S.; ZUGAIB, M. Condições psicológicas de gestantes adolescentes: possíveis

- fatores estressores ligados à pré-eclâmpsia. **Rev.Ginec.Obst.**, v. 11, p. 210-14, 2000.
146. KAHHALE, E.M.S.P.; ODIERNA, I.C.; NEDER, M.; GALLETTA, M.A.K.; ZUGAIB, M. - Assistência Multiprofissional à Adolescente Grávida: Dificuldades Somato-Psico-Sociais **Rev Ginecol Obst.**, v. 8, p. 4-9, 1997.
147. KAHHALE, E.P.; ODIERNA, I.C.; GALLETTA, M.A.K.; NEDER, M.; ZUGAIB, M. - Implantação do Programa Integrado de Assistência e Educação à Gestante Adolescente (PIAEGA) no Ambulatório de Obstetrícia do HCFMUSP. **Rev Ginecol Obstet.**, v. 8, p. 49-53, 1997.
148. KAHHALE, S.; CARRARA, W.; BITTAR, R.E.; KOMAGATA, H.; BUNDUKI, V.; ZUGAIB, M. Mortalidade perinatal nas síndromes hipertensivas. **Rev Ginecol Obstet** v. 2, p. 57-62, 1991.
149. KAHHALE, S.; PAES, C.P.S.; ZUGAIB, M. Papel do cálcio nas síndromes hipertensivas da gravidez. **Rev.Ginecol.Obstet,São Paulo.**, v. 2, p. 39-43, 1991.
150. KAHHALE, S.; GALLETTA, M.A.K.; ZUGAIB, M. Métodos de predição da pré-eclâmpsia **Rev.Ginec.Obst.**, v. 4, p.137-46, 1993.
151. KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia. *In:* Síndromes Hipertensivas na Gravidez. Edit. Atheneu. São Paulo, 1995. Pag 15-30.
152. KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. Resultados Perinatais. *In:* Síndromes Hipertensivas na Gravidez. Edit. Atheneu. São Paulo, 1995. Pag 323-330.
153. KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. **Rev.Bras.Hipertens.**, v. 4, p. 139-44, 1997.
154. KHWAJA, S.S.; AL-SIBAI, M.H.; AL-SULEIMAN, S.A.; EL-ZIBDEH, M.Y. Obstetrics implications of pregnancy in adolescence. **Acta Obstet.Gynecol.Scand.**, v. 65, p. 57-61, 1986.
155. KLEBANOFF, M.A.; SHIONO, P.H.; RHOADS, G.G. Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians. **N.Engl.J.Med.**, v. 323, p. 1040-5, 1990.
156. KLONOFF-COHEN, H.S.; CROSS, J.L.; PIEPER, C.F. Job stress and preeclampsia. **Epidemiology**, v. 7, p. 245-49, 1996.

157. KLONOFF-COHEN, H.; EDELSTEIN, S.; SAVITZ, D. Cigarette smoking and preeclampsia. **Obstet.Gynecol.**, v. 81, p. 541-44, 1993.
158. KLONOFF-COHEN, H.S.; SAVITZ, D.A.; CEFALO, R.C. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. **J.Am.Med.Assoc.**, v. 262, p. 3143-47, 1989.
159. KOFINAS, A.D.; PENRY, M.; SIMON, N.V.; SWAIN, M. Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 166, p. 6601-6, 1992.
160. KOIKE, T.; MINAKAMI, H.; TAKAYAMA, T.; OGAWA, S.; KUWATA, T.; SATO, I. Elevation of the serum uric acid level preceding the clinical manifestation of preeclampsia in twin pregnancies. **Gynecol.Obstet.Invest.**, v. 44, p. 97-101, 1997.
161. KONDAMUDI, V.K.; BHATTACHARYYA, A.; NOAH, P.K.; NOEL, D. Adolescent pregnancy in Grenada. **Ann.Trop.Paediat.**, v. 13, p. 379-83, 1993.
162. KONJE, J.C.; PALMER, A.; WATSON, A.; HAY, D.M.; IMRIE, A. Early teenage pregnancy in Hull. **Brit.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 99, p. 969-73, 1992.
163. KORENBROT, C.C.; SHOWSTACK, J.; LOOMIS, A.; BRINDIS, C. Birth weight outcomes in a teenage pregnancy case management project. **J.Adolesc.Health Care**, v. 10, p. 97-104, 1989.
164. KURKI, T.; HIILESMAA, V.; RAITASALO, R.; MATTILA, H.; YLIKORKALA, O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. **Obstet.Gynecol.**, v. 95, p. 487-90, 2000.
165. KURUP, A.; VIEGAS, O.; SINGH, K.; RATNAM, S.S. Pregnancy outcome in unmarried teenage nulligravidae in Singapore. **Int.J.Gynecol.Obstet.**, v. 30, p. 305-11, 1989.
166. LACERDA, M.V.G.; GOMES, R.A.; MATTA, I.T.; TAUIL, P.L. – Mortalidade de mulheres em idade fértil no Distrito Federal, com ênfase na mortalidade materna. **Brasília Méd.**, v. 35, p. 7-13, 1998.
167. LAIN, K.Y.; POWERS, R.W.; KROHN, M.A.; NESS, R.B.; CROMBLEHOLME, W.R., ROBERTS, J.M. Urinary cotinine concentration

- confirms the reduced risk of preeclampsia with tobacco exposure. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 181, p. 1192-6, 1999.
168. LAURENTI, R.; BUCHALLA, C.M.; LOLIO, C.A.; SANTO, A.H.; JORGE, M.H.P.M. – Mortalidade de Mulheres em Idade Fértil no Município de São Paulo (Brasil), 1986. II – Mortes por Causas Maternas. **Rev Saúde públ.**, v. 24, p. 469-72, 1990.
169. LEE, P.Y.A.; WALTERS, W.A.W. Adolescent primigravidae and their obstetric performance. **Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaec.**, v. 23, p. 3-7, 1983.
170. LEPPERT, P.C.; NAMEROW, P.B.; BARKER, D. Pregnancy outcomes among adolescent and older women receiving comprehensive prenatal care. **J.Adol.Health Care**, v.7, p. 112-17, 1986.
171. LEVINE, R.J.; HAUTH, J.C.; CURET, L.B.; SIBAI, B.M.; CATALANO, P.M.; MORRIS, C.D.; DERSIMONIAN, R.; ESTERLITZ, J.R.; RAYMOND, E.G.; BILD, D.E.; CLEMENS, J.D.; CULTER, J.A. Trial of calcium for prevention of preeclampsia. **New.Engl.J.Med.**, v.337, p. 69-76, 1997.
172. LI, D.K.; WI, S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. **Am.J.Epidemiol.**, v. 151, p. 57-62, 2000.
173. LIM, K.H.; FRIEDMAN, S.A.; ECKER, J.L.; KAO, L.; KILPATRICK, S.J. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 178, p. 11067-71, 1998.
174. LINDQVIST, P.G.; MARSÁL, K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. **Acta Obstet.Gynecol.Scand.**, v. 78, p. 693-7, 1999.
175. LIPPI, A.T.A.; GALLETTA, M.A.; DEL ZOTTO, S.B.; CAIRE, A.R.; BENUTE, G.G.; TAMAKI, H.M.; ROSSI, M.C.A.S.; ZUGAIB, M. Estudo dos fatores associados à indicação de cesárea em gestantes adolescentes. Anais do 6º Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência. Porto Alegre, agosto de 2000. p. 22
176. LIPPI, U.G.; SEGRE, C.A.M. Gravidez na adolescência: Resultados perinatais. In: Coletânea sobre saúde reprodutiva do adolescente brasileiro - OPAS - Out 1988, p. 75-88.

177. LÓPEZ-JARAMILLO, P.; CASAS, J.P.; SERRANO, N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. **Braz.J.Med.Biol.Res.**, v. 34, p. 1227-35, 2001.
178. LÓPEZ-JARAMILLO, P.; NARVÁEZ, M.; WEIGEL, M.; YÉPEZ, R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy induced hypertension in an Andean population. **Brit J.Obstet.Gynaecol.**, v. 96, p. 648-55, 1989.
179. MADI, J.M.; CHIARADIA, A.; LUNARDI, P.V. Gravidez na adolescência – A propósito de 46 casos. **J.Bras.Gin.**, v. 96, p. 267-70, 1986.
180. MADI, J.M. Mortalidade materna no estado do Rio Grande do Sul, período 1979 a 1982. Análise das principais causas e de suas incidências nas diferentes faixas etárias. **Femina**, v. 15, p. 633-9, 1987.
181. MAHFOUZ, A.A.R.; EL-SAID, M.M.; AL-ERIAN, R.A.G.; HAMID, A.M. Teenage pregnancy: are teenagers a high risk group? **Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.**, v. 59, p. 17-20, 1995.
182. MAHOMED, K.; ISMAIL, AA.; MASONA, D. The young pregnant teenager – Why the poor outcome? **Cent.Afr.J.Med.**, v. 35, p. 403-6, 1989.
183. MAIA FILHO, N.L. Comparação entre primíparas adolescentes precoces, não precoces e adultas quanto a fatores sociais e gestacionais. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Campinas, 1989.
184. MANY, A.; HUBEL, C.A.; ROBERTS, J.M. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v.174, p. 288-91, 1996.
185. MARCHETTI, A.A.; MENAKER, J.S. Pregnancy and the adolescent. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 59, p. 1013-20, 1950.
186. MARCOUX, S.; B.; BRISSON, J.; FABIA, J. The effect of cigarette smoking on the risk of of preeclampsia and gestational hypertension. **Am.J.Epidemiol.**, v.130, p. 950-7, 1989.
187. MARYA, R.K.; RATHEE, S.; MANROW, M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. **Gynecol.Obstet.Invest.**, v. 24, p. 38-44, 1987.
188. MATHIAS, L.; MAIA, E.M.C.; MAIA FILHO, N.L. Complicações obstétricas nas primigestas precoces. **Gin.Obst.Bras.**, v. 3, p. 437-44, 1980.

189. MATHIAS, L.; MAIA, E.M.C.; MAIA FILHO, N.L.; LANDI, V.; KOSAKA, S. Estudo comparativo entre primigesta adolescente e primigesta dos 18 aos 25 anos. **J.Bras.Ginec.**, v. 91, p. 89-92, 1981.
190. MATHIAS, L.; NESTAREZ, J.E.; KANAS, M.; NEME, B. Gravidez na adolescência I - Primigestas de 9 a 15 anos. **J.Bras.Ginec.**, v. 95, p. 89-91, 1985.
191. MATHIAS, L.; NESTAREZ, J.E.; KANAS, M.; NEME, B. Gravidez na adolescência IV – Idade limite de risco reprodutivo entre adolescentes. **J.Bras.Ginec.**, v. 95, p. 141-143, 1985.
192. MEJÍA, E. – Características del embarazo, parto y recién nacido de la gestante adolescente en la altura. **Ginecol & Obstet.**, (Peru) v. 46, p. 135-40, 2000.
193. MELLOR, S.; WRIGHT, J.D. Adolescent pregnancy. **Practitioner**, v. 215, p. 77-82, 1975.
194. MILLAR, H.E. New approaches to the delivery of health care to adolescents. **Acta Paediatr.Scand.**, v. 256 Suppl, p. 39-45, 1975.
195. MINAKAMI, H.; KIMURA, K.; TAMADA, T.; YASUDA, Y.; HIROTA, N. Hepatocellular lipofuscin in pre-eclampsia. **Asia.Oceania.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 15, p. 277-80, 1989.
196. Ministério da Saúde do Brasil- Área técnica da Saúde da Mulher - Dados sobre a Mortalidade Materna. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/mulher/mortal.htm>
197. MIRES, G.J.; WILLIAMS, F.L.R.; LESLIE, J.; HOWIE, P.W. Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 179, p. 1317-23, 1998.
198. MITTENDORF, R.; LAIN, K.K.; WILLIAMS, M.A.; WALKER, C.K. Preeclampsia: A nested, case-control study of risk factors and their interactions. **J.Reprod.Med.**, v. 41, p. 491-96, 1996.
199. MONTEIRO, D.L.M.; CUNHA, A.A.; FAGIM, I.G.; PAIVA, A.S. Gestação na Adolescência e Assistência Multidisciplinar. **Gynaecia**, v. 1, p. 58-68, 1995.
200. MONTEIRO, D.L.M.; CUNHA, A.A. Perfil reprodutivo da adolescente. **J.Bras.Gineco.**, v. 104, p. 59-62, 1994.

201. MOORE, T.R.; ORIGEL, W.; KEY, T.C.; RESNIK, R. The perinatal and economic impact of prenatal care in a low-socioeconomic population. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 154, p. 29-33, 1986.
202. MORENO, J.A.R.; RODRÍGUEZ, S.R.; PÉREZ, P.R.; IRAHETA, G.; LUGO, A.J.H.; ORDAZ, V.M.V. Problemas obstetricos de la adolescente. **Ginec.Obstet.Méx.**, v. 40, p. 337-43, 1976.
203. MORRIS, C.D.; JACOBSON, S.L.; ANAND, R.; EWELL, M.G.; HAUTH, J.C.; CURET, L.B.; CATALANO, P.M.; SIBAI, B.M.; LEVINE, R.J. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a large prospective cohort. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 184, p. 643-51, 2001.
204. MORRISON, J. H. The adolescent primigravida **Obstet.Gynecol.**, v. 2, p. 297-301, 1953.
205. MOTTA, M.L.; SILVA, J.L.P. Gravidez na adolescência: influência da idade materna e da idade ginecológica sobre os resultados obstétricos. **Rev.Bras.Med.G.O.**, v. 6, p. 237-42, 1995.
206. MOUTQUIN, J.M.; RAINVILLE, C.; GIROUX, L.; RAYNAULD, P.; AMYOT, G.; BILODEAU, R.; PELLAND, R. Aprospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 151, p. 191-6, 1985.
207. NAEYE, R.L. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. **Obstet.Gynecol.**, v. 61, p. 210-6, 1983.
208. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (USA) **Recommended dietary allowances**. 10th ed. Washington – DC: National Academy of Sciences, 1989. 284 p.
209. NEWNHAM, J.P.; PATTERSON, L.L.; JAMES, I.R.; DIEPEVEEN, D.A.; REID, S.E. An evaluation of the efficacy of doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 162, p. 403-10, 1990.
210. NISELL, H.; ERIKSEN, C.; PERSSON, B.; CARLSTRÖM, K. Is carbohydrate metabolism altered among women who have undergone a preeclamptic pregnancy? **Gynecol.Obstet.Invest.**, v. 48, p. 241-46, 1999.

211. NORTH, R.A.; FERRIER, C.; LONG, D.; TOWNEND, K.; KINCAID-SMITH – Uterine artery doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. **Obstet Gynecol.**, v. 83, p. 378-86, 1994.
212. OBENG, B.B. Pregnancy in girls under 16 years. **J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth.**, v. 76, p. 640-44, 1969.
213. O'BRIEN, W.F. Predicting preeclampsia. **Obstet.Gynecol.**, v. 75, p. 445-52, 1990.
214. ODEGARD, R.A.; VATTEN, L.J.; NILSEN, S.T.; SALVESEN, K.A.; AUSTGULEN, R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. **B.J.O.G.**, v. 107, p. 1410-6, 2000.
215. OGUNYEMI, D.; HULLETT, S.; LEEPER, J.; RISK, A. Prepregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, and perinatal outcome in a rural black population. **J.Matern.Fetal Med.**, v. 7, p. 190-3, 1998.
216. OHKUCHI, A.; MINAKAMI, H.; SATO, I.; MORI, H.; NAKANO, T.; TATENO, M. Prediction the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. **Ultrasound.Obstet.Gynecol.**, v. 16, p. 171-78, 2000.
217. OIAN, P.; MONRAD-HANSEN, H.P.; MALTAU, J.M. Serum uric acid correlates with beta 2-microglobulin in pre-eclampsia. **Acta.Obstet.Gynecol.Scand.**, v. 65, p. 103-6, 1986.
218. OLIVEIRA JÚNIOR, F.C.; GILDEMEISTER, S.B.; SPRENGEL, C.A.; HENRIQUES, D.C.P.; SOUZA JÚNIOR, G.L. Gestação na adolescência. **J.Bras.Ginec.**, v. 99, p. 161-3, 1989.
219. ÔNEY, T.; KAULHAUSEN, H. The value of the mean arterial blood pressure in the second trimester (mape-2 value) as a predictor of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. A preliminary report. **Clin.and Exper.Hyper.-Hyper.In pregnancy.** v. B2, p. 211-16, 1983.
220. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS) **Plan de accion regional para la reduccion de la mortalidade materna en las Americas.** Washington, 1990, 51p.

221. OSBOURNE, G.K.; HOWAT, R.C.L.; JORDAN, M.M. The obstetric outcome of teenage pregnancy. **Brit.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 88, p. 215-21, 1981.
222. OZCAN, T.; KALELI, B.; OZEREN, M.; TURAN, C.; ZORLU, G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. **Am J Perinatol.**, v. 12, p. 349-51, 1995.
223. PAGE, E.W.; CHRISTIANSON, R. – The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 125, p. 740-6, 1976.
224. PALACINO, J.A.G. Obstetricia en adolescentes **Rev.Col.Obst.Ginec.**, v. 23, p.353-58, 1972.
225. PARDO, F.; URIZA, G. Estudio de embarazo en adolescentes en 11 instituciones colombianas. **Rev.Colomb.Obstet.Ginecol.**, v. 42, p. 109-21, 1991.
226. PEREZ, R.; PATIENCE, T.; PULOUS, E.; BROWN, G.; McEWEN, A.; ASATO, AA.; HUME, R.; CALHOUN, B.C. Use of a focussed teen prenatal clinic at a military teaching hospital: model for improved outcomes of unmarried mothers. **Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 38, p. 280-3, 1998.
227. PERIM, S.M.C. Valor do ácido acetilsalicílico na prevenção da toxemia gravídica. **Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da UFRJ**. Rio de Janeiro, 1991.
228. PERKINS, R.P.; NAKASHIMA, I.I.; MULLIN, M.; DUBANSKY, L.S.; CHIN, M.L. Intensive care in adolescent pregnancy. **Obstet.Gynecol.**, v. 52, p. 179-88, 1978.
229. PINTO E SILVA, J.L. Contribuição ao Estudo da Gravidez na Adolescência. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas, 1982.
230. PORCU, E.; VENTUROLI, S.; FABBRI, R.; ORSINI, L.F.; SGANGA, E.; BRONDELLI, L.; PARADISI, R.; FLAMIGNI, C. Uterine development and endocrine relationships after menarche. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 161, p. 174-77, 1989.
231. QUINTANILLA, C.G.; JUÁREZ, J.A.C.; ESCOBAR, C.H.; ESTRADA, G.P. Primigesta adolescente. **Ginec.Obst.Mex.**, v. 65, p. 533-37, 1997.

232. RABIN, J.M.; SELTZER, V. ; POLLACK, S. The long term benefits of a comprehensive teenage pregnancy program. **Clin.pediatr. (Phila)**, v. 30, p. 305-9, 1991.
233. RAHMAN, S.; NESSA, F.; RAHMAN, S.; ALI, R.; ALI, H.A. Reproductive health of adolescents in Bangladesh. **Int.J.Gynecol.Obstet.**, v. 29, p. 329-35, 1989.
234. RANIOLO, E.; PHILLIPOU, G. Prediction of pregnancy-induced hypertension by means of the urinary calcium: creatinine ratio. **Med.J.Aust.**, v. 158, p. 98-100, 1993.
235. REDMAN, C.W.; BEILEN, L.J.; BONNAR, J. & WILKINSON, R.H. - Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. **Lancet**. v. 1: p. 1370, 1976.
236. REISS, R.E.; TIZZANO, T.P.; O'SHAUGHNESSY, R.W. The blood pressure course in primiparous pregnancy: A prospective study of 383 women. **J.Reprod.Med.**, v. 32, p. 523-26, 1987.
237. REPKE, J.T. Calcium, magnesium, and zinc supplementation and perinatal outcome. **Clin.Obstet.Gynecol.**, v. 34, p. 262-67, 1991.
238. RIBEIRO, E.R.O.; BARBIERI, M.A; BETTIOL, H.; SILVA, A.A.M. Comparação entre duas coortes de mães adolescentes em município do Sudeste do Brasil. **Rev.SaúdePública**, v. 34, p. 1-12, abril 2000.
239. RIES, A.; KOPELMAN, J.N.; MACRI, C. Laboratory testing for preeclampsia: result trends and screening recommendations. **Mil.Med.**, v. 165, p. 546-8, 2000.
240. RIO, S.M.P.; MELO, V.H.; YOKOTA, M.; GODOY, P.; SILVA, D.R. & BACHA, C.A. - Doppler das artérias uterinas e resultado histopatológico renal nas síndromes hipertensivas graves da gestação: Resultados Preliminares. **Bol Comis Nac Hipert Gravid.**, v. 1, p. 8-9, 1994.
241. ROBILLARD, P.Y.; DEKKER, G.A.; HULSEY, T.C. Primipaternities in families: is the incidence of pregnancy-induced hypertensive disorders in multigravidas an anthropological marker of reproduction? **Aust.N.Z.J.Obstet.Gynecol.Supl.**, v. 38, p. 284-87, 1998.

242. RODRIGUES, A.P.; SOUZA, M.C.B.; BRASIL, R.M.C.; CARAKUSHANSKY, G. Perfil das gestantes adolescentes de um serviço pré-natal público do Rio de Janeiro. **Rev.Bras.Ginecol.Obstet.**, v. 15, p. 223-38, 1993.
243. RODRIGUEZ, J.G.; AVENDAÑO, R.; INZUNZA, B. Hipocalciuria in preeclampsia. **Rev.Chil.Obstet.Ginecol.**, v. 58, p. 470-4, 1993.
244. RODRIGUEZ, M.H.; MASAKI, D.I.; MESTMAN, J.; KUMAR, D.; RUDE, R. Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 159, p. 1452-5, 1988.
245. ROOPNARINESINGH, S.; ALI, A.; BASSAW, B. Is adolescent pregnancy hazardous? **W.I.Med.J.**, v. 42, p. 22-23, 1993.
246. ROSSO, P. A new chart to monitor weight gain during pregnancy. **Am.J.Clin.Nutr.**, v. 41, p. 644-52, 1985.
247. ROSSITER, C.E.; CHONG, H.; LISTER, U.G.; BANO, Q.; BRIGGS, N.D.; EKWEMPU; MEMBERR, M.T. The influence of maternal age and parity on childbearing with special reference to primigravidae aged 15 aged and under. **Brit.J.Obstet.Gynaec.**, Supl 5, p. 23-31, 1985.
248. RYAN, G.M.; SCHNEIDER, J.M. Teenage obstetric complications. **Clin.Obstet.Gynecol.**, v. 21, p. 1191-7, 1978
249. SAFTLAS, A.F.; OLSON, D.R.; FRANKS, A.L.; ATRASH, H.K.; POKRAS, R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 163, p. 460-5, 1990.
250. SAGEN, N.; HARAM, K.; NILSEN, S.T. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. **Acta.Obstet.Gynecol.Scand.**, v. 63, p. 71-5, 1984.
251. SANCHEZ-RAMOS, L.; SANDRONI, S.; ANDRES, F.J.; KAUNITZ, A.M. Calcium excretion in preeclampsia. **Obstet.Gynecol.**, v. 77, p. 510-3, 1991.
252. SANGUINO, A.G.; AZUELA, J.C.; HERNÁNDEZ; ESPARZA, J.I.P.; KARCHMER, S. El riesgo del embarazo en la paciente adolescente. **Ginec.Obstet.Méx.**, v. 37, p. 119-28, 1975.
253. SARKAR, C.S.; GIRI, A.K.; SARKAR, B. – Outcome of teenage pregnancy and labour: a retrospective study. **J Indian Med Assoc** v. 89, p. 197-199, 1991.

254. SARREL, P.M.; HOLLEY, M.; ANDERSON, G. The young unwed mother. The role of the obstetrician in a comprehensive care program. **Obstet.Gynecol.**, v. 32, p. 741-47, 1968.
255. SATIN, A.J.; LEVENO, K.J.; SHERMAN, M.L.; REEDY, N.J.; LOWE, T.W.; McINTIRE, D.D. Maternal youth and pregnancy outcomes: Middle school versus high school age groups compared with women beyond the teen years. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 171, p. 184-7, 1994.
256. SCHOLL, T.O.; HEDIGER, M.L.; BELSKY, D.H. Prenatal care and maternal health during adolescent pregnancy: A review and meta-analysis. **J.Adolesc.Health**, v.15, p. 444-56, 1994.
257. SCHULMAN, H.; DUCEY, J.; FARMAKIDES, G.; GUZMAN, E.; WINTER, D.; PENNY, B.; LEE, C. Uterine artery Doppler velocimetry: The significance of divergent systolic/diastolic ratios. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 157, p. 1539-42, 1987.
258. SEADE – Fecundidade cai e maternidade é mais precoce. In: Mulheres em Dados – Informativo mensal sobre a mulher paulista. N° 6 – agosto 97. Disponível em: www.seade.gov.br/mulherv98/informe/inform06.html (acesso em abril de 2002)
259. SEELY, E.W.; WOOD, R.J.; BROWN, E.M.; GRAVES, S.W. Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. **J.Clin.Endocrinol.Metab.**, v. 74, p. 1143-40, 1992.
260. SELAND, G. Delivery and its complications in adolescent primiparae. **ActaObstet.Gynec.Scandinav.**, v. 35, p. 57-69, 1956.
261. SEMMENS, J.P.; McGLAMORY, J.C. Teen-age pregnancies. **Obstet.Gynecol.**, v. 16, p. 31-43, 1960.
262. SHEPARD, M.J.; HELLENBRAND, K.G.; BRACKEN, M.B. Proportional weight gain and complications of pregnancy, labor, and delivery in healthy women of normal prepregnant stature. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 155, p. 947-54, 1986.
263. SIBAI, B.M.; GORDON, T.; THOM, E. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National

- Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **Am.J.Obste.Gynecol.**, v. 172, p. 642-8, 1995.
264. SINCLAIR, R.S.C. Pregnancy and labour in the young mother. **J.Obstet.Gynaec.Brit.Emp.**, v. 59, p. 504-9, 1959.
265. SINGH, N.S.; BORKOTOKI, R.K. Weight gain in pregnancy. **J.Indian.M.A.**, v. 64, p. 53-7, 1975.
266. SIQUEIRA, A.A.F.; TANAKA, A.C.P.; SANTANA, R.M.; ALMEIDA, P.A.M. – Mortalidade Materna no Brasil, 1980. **Rev Saúde Públ.**, v. 18, p. 448-65, 1984.
267. SOORANNA, S.R.; MORRIS, N.H.; STEER, P.J. Placental nitric oxide metabolism. **Reprod.Fertil.Dev.**, v. 7, p. 1525-31, 1995.
268. SPINILLO, A.; CAPUZZO, E.; COLONNA, L.; PIAZZI, G.; NICOLA, S.; BALTARO, F. The effect of work activity in pregnancy on the risk of severe preeclampsia. **Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.**, v. 35, p. 380-85, 1995.
269. SPINILLO, A.; CAPUZZO, E.; EGBE, T.O.; NICOLA, S.; PIAZZI, G.; BALTARO, F. Cigarette smoking in pregnancy and risk of pre-eclampsia. **J.Hum.Hypertens.**, v. 8, p. 771-5, 1994.
270. STEARN, R.H. The adolescent primigravida. **Lancet**, v. 2, p. 1083-5, 1963.
271. STEEL, S.A.; PEARCE, J.M.; CHAMBERLAIN, G.V.P. - Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation as a screening test for severe pre-eclampsia with intrauterine growth retardation. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 28, p. 279-87, 1988.
272. STEEL, S.A.; PEARCE, J.M.; McPARLAND, P. & CHAMBERLAIN, G.V.P. - Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. **Lancet.**, v. 335, p. 1552-55, 1990.
273. STEVENS-SIMON, C.; McNARNEY, E.R.; COULTER, M.P. How accurately do pregnant adolescents estimate their weight prior to pregnancy? **J.Adolesc.Health Care**, v. 7, p. 250-54, 1986.
274. STEVENS-SIMON, C.; O'CONNOR, P.; BASSFORD, K. Incentives enhance postpartum compliance among adolescent prenatal patients. **J.Adolesc.Health**, v. 15, p. 396-9, 1994.

275. STEVENS-SIMON, C.; ROGHMANN, K.J.; McANARNEY, E.R. Relationship of self-reported prepregnant weight and weight gain during pregnancy to maternal body habitus and age. **J.Am.Diet.Assoc.**, v. 92, p. 85-7, 1992.
276. SUAREZ, V.R.; TRELLES, J.G.; MIYAHIRA, J.M. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed preeclampsia. **Obstet.Gynecol.**, v.87, p. 79-82, 1996.
277. SUKANICH, A.C.; ROGERS, K.D.; McDONALD, H.M. Physical maturity and outcome of pregnancy in primiparas younger than 16 years of age. **Pediatrics**, v. 78, p. 31-36, 1986.
278. TABORDA, W.C.; EL-KADRE, D.; BERTINI, A.M.; CAMANO, L. Morbidade e mortalidade perinatais dos estados hipertensivos na gestação. **Rev Bras Ginec Obstet.**, v. 13 p. 49, 1991.
279. TAKIUTI, N.H.; KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 186, p. 544-50, 2002
280. TANAKA, A.C.D.; SIQUEIRA, A.A.F.; BAFI, P.N. – Situação de saúde materna e perinatal no estado de São Paulo, Brasil. **Rev Saúde Públ.**, v. 23,p. 67-75, 1989.
281. TANAKA, A.C.D.A. - Situação da Mortalidade Materna no Brasil. Anais do Simpósio Franco-Brasileiro sobre Prevenção da Mortalidade Materna com ênfase na gravidez na Adolescência. Faculdade de Saúde Pública da USP. Departamento de Saúde Materno-Infantil. Pags. 7-16, 1992.
282. TAUFIELD, P.A.; ALES, K.L.; RESNICK, L.M.; DRUZIN, M.L.; GERTNER, J.M.; LARAGH, J.H. Hypocalciuria in preeclampsia. **N Engl J Med.**, v. 316, p. 715-8, 1987.
283. TAY, KCONT, F.M.; PUELL, L.; NEYRA, L.; SEMINARIO, A. – Embarazo en Adolescentes: Complicaciones Obstétricas. **Ginecol & Obstet (Peru)** v. 45, p. 179-82, 1999.
284. THEME-FILHA, M.M.; SILVA, R.I.; NORONHA, C.P. Mortalidade Materna no Município do Rio de Janeiro, 1993 a 1996. **Cad Saúde Pública.**, v. 15, p. 397-403, 1999.

285. THERON, G.B.; THOMPSON, M.L. The usefulness of weight gain in predicting pregnancy complications. **J.Trop.Ped.**, v. 39, p. 269-93, 1993.
286. THERON, G.B.; THOMPSON, M.L. The usefulness of a weight gain spurt to identify women who will develop preeclampsia. **Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.**, v. 78, p. 47-51, 1998.
287. TRUPIN, L.S.; SIMON, L.P.; ESKENAZI, B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. **Epidemiology**, v. 7, p. 240-44, 1996.
288. TUBBERGEN, P.; LACHMEIJER, A.M.A.; ALTHUISIUS, S.M.; VLAK, M.E.J.; VAN GEIJIN, H.P.; DEKKER, G.A. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? **J.Reprod.Immunol.**, v. 45, p. 81-8, 1999.
289. TUIMALA, R.; HUPLI, K.; PIIRONEN, A.; PUNNONEN, R. Teenage pregnancy and delivery. **Ann.Chir.Gynaecol.**, Suppl. 202, p. 11-3, 1987.
290. UTIAN, W.H. Obstetrical implications of pregnancy in primigravidae aged 16 years or less. **Brit.Med.J.**, v. 2, p. 734-6, 1967.
291. VALENSISE, H; BEZZECCHERI, V; RIZZO, G; TRANQUILLI, A.L.; GARZETTI, G.G. & ROMANINI, C. - Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestacional hypertension. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 3, p. 18-22, 1993.
292. VALENTE, C.A.; ANDRADE, A.S.; VITIELLO, N.; BERCOVICI, S.; BEARZI, V.T.; NUNES, L.A. Assistência pré e perinatal à mãe adolescente. **J.Bras.Gin.**, v. 83, p. 229-35, 1977.
293. VAN WINTER, J.T.; HARMON, M.C.; ATKINSON, E.J.; SIMMONS, P.S.; OGBURN, P.L. Young Moms' Clinic: a multidisciplinary approach to pregnancy education in teens and in young single women. **J.Pediatr.Adolesc.Gynecol.**, v. 10, p. 28-33, 1997.
294. VARMA, T.R. Serum uric acid levels as an index of fetal prognosis in pregnancies complicated by pre-existing hypertension and pre-eclampsia of pregnancy. **Int.J.Gynaecol.Obstet.**, v. 20, p. 401-408, 1982.
295. VASCONCELOS, M.J.A. **Predição da pré-eclâmpsia pela associação da pressão arterial média e o teste de Gant.** Rio de Janeiro, 1991. 92 p. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio de Janeiro.

296. VELASCO, A.; BARRIGA, H. – Mortalidad materna y perinatal en los estados hipertensivos del embarazo. **Rev colomb obstet ginecol.**, v. 35, p. 13-35, 1984.
297. VELASCO, V.R.; ZELAYA, M.A.P. Gestacion en la adolescente. **Ginec.Obstet.Méx.**, v. 35, p. 117-27, 1974.
298. VIÇOSA, G. Atendimento em grupo a gestantes adolescentes e seus companheiros: uma experiência de 10 anos. **Rev.Psiquiatr.Rio Gd. do Sul**, v. 15, p. 65-9, 1993.
299. VIÇOSA, G.R.; RUZICKI, E.M.; PRZYBYLSKI, J.; AZAMBUJA, H.C.; QUEIROZ, L.; DALCIN, V.E.; SILVA, L.D.B., BEHLE, I. Gestação na adolescência: A Experiência do Hospital Presidente Vargas. **Rev.Psiq.**, v. 9, p. 97-104, 1987.
300. VILLAR, J.; BELIZÁN, J.M. Same nutrient, different hypotheses: disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. **Amer.J.Clin.Nutr.** v. 71, p. 13375-1379, 2000.
301. VILLAR, J.; REPKE, J.; BELIZÁN, J.M.; PAREJA, G. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. **Obstet.Gynecol.**, v.770, p. 317-29, 1987.
302. VILLAR, M.A.; SIBAI, B.M. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 160, p. 419-23, 1989.
303. VITIELLO, N.; CIANCI FILHO, J.; ZANETTI, N.; DE CICCIO, L.; GIANETTI, M.; RAMOS, W.G. Assistência obstétrica à adolescente. **Rev.Bras.Ginec.Obstetr.**, out-nov-dez, p. 165-172, 1982.
304. VITIELLO, N. Gestação em Adolescentes de Bom Nível Econômico - *In*: Coletânea sobre Saúde Reprodutiva do Adolescente Brasileiro - OPAS - Out 1988, Pag 113-120.
305. VOTO, L.S.; ILLIA, R.; DARBON-GROSSO, H.A.; IMAZ, F.U.; MARGULIES, M. Uric acid levels: a useful index of the severity of preeclampsia and perinatal prognosis. **J.Perinat.Med.**, v.16, p. 123-6, 1988.

306. WAKWE, V.C.; ABUDU, O.O. Estimation of plasma uric acid in pregnancy induced hypertension (PIH). Is the test still relevant? **Afr.J.Med.Med.Sci.**, v. 28, p. 155-8, 1999.
307. WARD, P.M.; BIGGS, J.S.G. Trends in adolescent pregnancies. **Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaec.**, v. 21, p. 88-92, 1981.
308. WEIGLEY, E.S. The pregnant adolescent. A review of nutritional research and programs. **J.Am.Diet.Assoc.**, v. 66, p. 588-92, 1975.
309. WERGELAND, E.; STRAND, K. Work pace control and pregnancy health in a population-based sample of employed women in Norway. **Scand.J.Work.Environ.Health**, v. 24, p. 206-12, 1998.
310. WINOCOUR, P.H.; TAYLOR, R.J. Early alterations of renal function in insulin-dependent diabetic pregnancies and their importance in predicting pre-eclamptic toxemia. **Diabetes.Res.**, v.10, p. 159-64, 1989.
311. World Health Organization (WHO) – Revised 1990 Estimates of Maternal Mortality. A new approach by WHO and UNICEF. April 1996. 16p. Disponível em: <http://www.who.int/whosis/maternal/mortality/revmm.pdf>
312. WYNN, A.; WYNN, M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible cause of hypertension and low birthweight. **Nutr.Health**, v. 6, p. 69-88, 1988.
313. XIONG, X.; WANG, F.L.; DAVIDGE, S.T.; DEMIANCZUK, N.N.; MAYES, D.C.; OLSON, D.M.; SAUNDERS, L.D. Maternal smoking and preeclampsia. **J.Reprod.Med.**, v. 45, p. 727-32, 2000.
314. YLIKORKALA, O.; VIINIKKA, L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. **Baillieres Clin.Obstet.Gynaecol.**, v. 6, p. 809-27, 1992.
315. YOUNGS, D.D.; NIEBYL, J.R.; BLAKE, D.A.; SHIPP, D.A.; STANLEY, J.; KING, T.M. Experience with an adolescent pregnancy program – a preliminary report. **Obstet.Gynecol.**, v. 50, p. 212-6, 1977.
316. ZEEMAN, G.G.; DEKKER, G.A. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. **Clin.Obstet.Gynecol.**, v. 35, p. 317-37, 1992.
317. ZHANG, J.; KLEBANOFF, M.A.; LEVINE, R.J.; PURI, M.; MOYER, P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 181, p. 1407-13, 1999.

318. ZHANG, J.; ZEISLER, J.; HATCH, M.C.; BERKOWITZ, G. – Epidemiology of Pregnancy-Induced Hypertension. **Epidemiol.Rev.**, v. 19, p. 218-232, 1997.
319. ZIMMERMAN, A.W.; DUNHAM, B.S.; NOCHIMSON, D.J.; KAPLAN, B.M.; CLIVE, J.M.; KUNKEL, S.L. Zinc transport in pregnancy. **Am.J.Obstet.Gynecol.**, v. 149, p. 523-29, 1984.
320. ZUGAIB, M; KAHHALE, S.; BARROS, A.C.S.D.; KWANG, W.N.; CAVANHA NETO, M.; NEME, B. Mortalidade neonatal nas diferentes formas clínicas da síndrome hipertensiva na gestação. **Rev.Bras.Ginec.Obstet.**, v. 8, p. 57-63, 1986.
321. ZUGAIB, M.; KAHHALE, S.; BARROS, A.C.S.D.; MIYADA, T.L.A.; CAMARGO JÚNIOR, H.S.A.; NEME, B. O papel da uricemia no diagnóstico e prognóstico da síndrome hipertensiva na gestação: estudo de 343 casos. **Ginecol.Obstet.Bras.**; v. 8, p. 47-51, 1985.
322. ZUGAIB, M.; MIYADAHIRA, S.; NOMURA, R.M.Y.; FRANCISCO, R.P.V. **Vitalidade Fetal: Propedêutica e Avaliação**. Edit. Atheneu. São Paulo, 2001, pag. 41-64.