

**JULIANA PEREIRA DA ROCHA GOMES DA SILVA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**MARCELA CHISTE STRASSA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**JÚLIA CRESPO SCIANCALEPRE**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**JULIA RIBEIRO MENEZES**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**FRANCISCO LÁZARO PEREIRA DE SOUSA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**FERNANDO AUGUSTO GARCIA GUIMARÃES**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em junho de 2024.*

*Aprovado em junho de 2024.*

## PRÉ-ECLÂPSIA PRECOCE E OS RESULTADOS MATERNS E NEONATAIS DE ACORDO COM A ÉPOCA DO PARTO

### RESUMO

A pré-eclâpsia é uma das principais complicações gestacionais, com altos índices de morbidade materna, potencializados quando instalada anterior a 34 semanas de gestação. Este estudo propôs avaliar os desfechos maternos e neonatais frente à pré-eclâpsia precoce, associando-a com morbidade materna grave, mediante adoção de conduta intervencionista ou expectante. A metodologia baseou-se na seleção de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, que selecionaram mulheres com pré-eclâpsia precoce grave, comparando desfechos maternos e neonatais entre mulheres submetidas a conduta imediata e expectante, visando a segurança entre o binômio mulher-conceito. Resultados indicaram que o manejo expectante foi benéfico às gestantes quanto à necessidade em UTI, síndrome HELLP e acidente vascular encefálico, porém, observou-se maior incidência de desfechos adversos neonatais. Portanto, requer-se estudos de maior qualidade e amostragem para melhor elucidar a conduta obstétrica.

**Palavras-Chave:** pré-eclâpsia precoce; morbidade materna grave; desfechos neonatais.

### EARLY-ONSET PREECLAMPSIA AND THE MATERNAL AND NEONATAL RESULTS ACCORDING TO TIME OF BIRTH

#### ABSTRACT

Pre-eclampsia is one of the main gestational complications, with high rates of maternal morbidity, increased when it occurs before 34 weeks of gestation. This study proposed to evaluate maternal and neonatal outcomes in relation to early-onset preeclampsia, in order to associate it with severe maternal morbidity, from the adoption of interventionist or expectant management. The methodology was based on the selection of observational studies and randomized clinical trials, which selected women with severe early pre-eclampsia, comparing maternal and neonatal outcomes among women submitted to immediate and expectant management, aiming at safety between the women-concept binomial. Results showed that expectant management was beneficial for women as the lower need for the ICU, syndrome HELLP and stroke. Therefore, studies of higher quality and larger sample sizes are required to better elucidate obstetric management.

**Keywords:** early onset preeclampsia; severe maternal morbidity; neonatal outcomes.

## INTRODUÇÃO

Mortalidade materna refere-se à morte da mulher durante a gravidez ou no período de 42 dias após a resolução da gestação, causada por uma complicação da gestação ou por uma situação agravada por essa, isto é, uma cadeia de eventos iniciada pela gravidez ou deteriorada por uma condição relacionada a ela ou a seus efeitos fisiológicos (Hirshberg; Srinivas, 2017), afastando causas acidentais ou incidentais. É uma ferramenta utilizada globalmente para monitoramento da qualidade da saúde reprodutiva (Geller et al., 2018).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), em 2015 foram relatados 216 casos de mortalidade materna em todo o mundo, havendo redução de 44% em comparação ao ano de 1990 (Geller et al., 2018). No Brasil, os dados atribuídos à mortalidade materna são desastrosos, com aumentos sucessivos a cada ano. Em 2019, a mortalidade materna foi de 55,31 a cada 100 mil nascidos vivos, enquanto em 2020, essa relação foi de 71,97. Já em 2021, a razão mortalidade materna alcançou 107,53 mortes para cada 100 mil nascidos vivos (UNFPA, 2022).

De acordo com a Federação Internacional de Ginecologistas e Obstetras (FIGO), em 2019, a pré-eclâmpsia (PE) constitui uma das principais causas de morbimortalidade materna em todo o mundo (Poon et al., 2019). Na América Latina, a PE afeta de 2% a 8% de todas as gestações, e é responsável por um quarto de todas as mortes maternas na região. (Duley, 2009)

A PE é uma síndrome multifatorial, complexa e desafiadora na clínica obstétrica, uma vez que sua etiologia ainda hoje não é completamente elucidada, sendo sua forma clínica, início de aparecimento e gravidade materno-fetal variáveis. Dessa forma, a simplificação de seu critério diagnóstico como hipertensão arterial associada à proteinúria é imprevisível e arriscada, visto que há uma heterogeneidade de apresentações da doença. (Vidaeff; Saade; Sibai, 2020).

Classicamente, a PE é diagnosticada com o aparecimento da hipertensão arterial ( $\geq 140 \times 90$  mmHg) em gestantes previamente normotensas após a 20ª semana gestacional, associada à proteinúria [ $\geq 300$  mg/24h ou relação proteína/creatinina urinárias  $\geq 0,3$  ou presença de pelo menos uma cruz em amostra de urina isolada (dipstick), identificação compatível com cerca de 30 mg/dL] (Peraçoli et al., 2023). Porém, em quadros sem proteinúria, a PE também pode ser avaliada a partir da presença de disfunções maternas (neurológicas, renais ou hepáticas) ou disfunção uteroplacentária, com restrição de crescimento fetal (RCF) e/ou resultados anormais ao ultrassom com dopplervelocimetria (Marín et al., 2020). Há, ainda, a possibilidade do quadro permanecer silencioso e não perceptível para a paciente (Da Silva Santana et al., 2019). Assim, nota-se a diversidade da clínica e, de certa forma, a imprevisibilidade da doença, dificultando tanto o diagnóstico quanto a prevenção e o tratamento adequados.

Em 1995, um estudo publicado por Dekker et al. propôs, de forma pioneira, o termo early-onset pre-eclampsia (pré-eclâmpsia precoce, em português), cuja definição engloba os casos com manifestação de sinais e sintomas de pré-eclâmpsia até a 34ª semana gestacional, associada a defeitos placentários estruturais decorrentes do anômalo desenvolvimento dos trofoblastos. Por outro lado, a presença de sinais e sintomas após 34 semanas de gestação é definida como pré-eclâmpsia tardia, a qual está relacionada a distúrbios metabólicos maternos. A pré-eclâmpsia precoce possui pior prognóstico, visto que suas alterações e consequentes impactos remontam à embriogênese placentária e angiogênese das artérias espiraladas uterinas, que se tornam incapazes de suprir o feto com oxigênio e nutrientes desde o início da gestação (Marín et al., 2020). Tal remodelamento inadequado das artérias espiraladas gera lesão de reperfusão por isquemia e estresse oxidativo nas vilosidades coriônicas, resultando em incapacidade de perfusão da placenta. (Redman; Sargent; Staff, 2014)

A respeito da cura, há possibilidade atrelada apenas à resolução da gestação (Ives et al. 2020, p. 1690), o que incita a reflexão sobre o momento mais oportuno para que esta intervenção ocorra, de forma a avaliar os riscos e benefícios tanto maternos quanto neonatais. Usualmente, a OMS preconiza que as gestantes com PE tenham a resolução obstétrica às 37 semanas (Beardmore-Gray et al., 2023). Entretanto, avalia-se a possibilidade do parto em idade gestacional (IG) anterior à esta, justamente devido à maior chance de complicações maternas com o prolongamento da gestação.

Àquelas com idade gestacional menor que 34 semanas, recomenda-se conduta expectante, salvo exceções clínicas, enquanto, para aquelas entre 34 semanas e 1 dia e 36 semanas e 6 dias, não existem estudos suficientes para estabelecer uma conduta (Beardmore-Gray et al., 2023). Assim, há necessidade de identificar, a partir de análise de dados, os possíveis desfechos maternos relacionados à resolução obstétrica nas idades gestacionais sem consenso na literatura.

## METODOLOGIA

Esse estudo foi escrito em conformidade com o PRISMA statement.

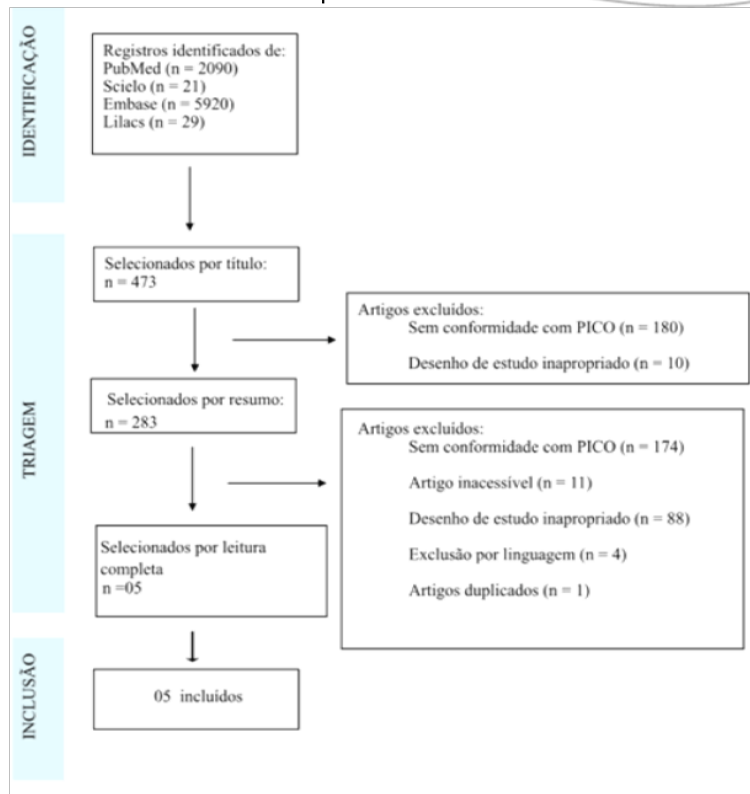
Foi estruturada a seguinte pergunta de pesquisa: “Parto imediato ou conduta expectante ao diagnóstico de pré-eclâmpسيا precoce: qual a relação com a morbidade materna?”.

Os estudos foram selecionados de acordo com o modelo PICO (população, intervenção, controle e desfecho) e desenho de estudo, com: (P) Gestantes com pré-eclâmpسيا; (I) Parto antes de 34 semanas; (C) Conduta expectante; (O) Morbidade Materna.

Os critérios de exclusão foram: (i) revisões sistemáticas, cartas, editoriais, relatos de caso, resumos em congresso e indisponibilidade de texto completo; (ii) estudos animais; (iii) estudos pediátricos. Os critérios de inclusão foram: (i) estudos redigidos em Português, Inglês e Espanhol; (ii) estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados;

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida no Medline, Lilacs, Embase e Scielo sem restrições quanto à data de publicação ou linguagem aplicadas. A última busca foi realizada em Março de 2024. A estratégia de busca usada foi: (near miss OR near misses OR "maternal morbidity\*" OR "maternal outcome" OR "maternal outcomes" OR "maternal complication" OR "maternal complications") AND (preeclampsia OR pre-eclampsia). Um total de 8.063 estudos foram inicialmente revisados nos banco de dados, dos quais cinco foram selecionados por leitura completa (FIGURA 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos artigos com todos os artigos incluídos e excluídos após análise de dados.



A análise do risco de viés dos estudos incluídos foi feita de maneira individual e independente, pelos cinco autores. Na avaliação dos riscos de viés em estudos observacionais, conforme o Robins-I (Tabela 1), identificou-se que dois estudos apresentam risco moderado de viés. No estudo de Chantanavilai et al. (2022) observa-se um viés moderado quanto ao domínio de confusão, assim como no estudo de Jaber et al. (2022). Este último, no entanto, apresentou também, viés moderado ao domínio dos desvios das intervenções pretendidas.

Tabela 1 - Estudos coortes e análise ROBINS-I.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Sanjanwala et al.	+	+	+	+	+	+	+	+
Chantanavilai et al.	-	+	+	+	+	+	+	-
Jaber et al.	-	+	+	-	+	+	+	-

Domains:  
 D1: Bias due to confounding.  
 D2: Bias due to selection of participants.  
 D3: Bias in classification of interventions.  
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
 D5: Bias due to missing data.  
 D6: Bias in measurement of outcomes.  
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 - Moderate  
 + Low

Tabela 2 - Ensaios clínicos randomizados e análise RoB 2.0.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Odendaal et al.	⊖	⊖	⊕	⊗	⊗	⊗
Duvekot et al.	⊖	⊖	⊕	⊗	⊗	⊗

Domains:  
 D1: Bias arising from the randomization process.  
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
 D3: Bias due to missing outcome data.  
 D4: Bias in measurement of the outcome.  
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 ⊗ High  
 ⊖ Some concerns  
 ⊕ Low

Já com relação aos ensaios clínicos randomizados, segundo o critério RoB 2.0 (Tabela 2), verificou-se que ambos os estudos analisados obtiveram um alto risco de viés, em que tanto o Odendaal et al. (1990), quanto o Duvekot et al. (2021) apresentaram risco moderado de viés nos domínios de processo de randomização e nos desvios das intervenções pretendidas. Assim, do total de cinco estudos analisados, somente o conduzido por Sanjanwala et al. apresentou baixo risco de viés.

Foi utilizado o método estatístico I<sup>2</sup> para acessar a heterogeneidade dos resultados extraídos dos estudos. Análises com resultados I<sup>2</sup> > 75% foram considerados de muita alta heterogeneidade; I<sup>2</sup> entre 51 e 75% de alta heterogeneidade; I<sup>2</sup> entre 26 e 50% como moderada heterogeneidade e 1-25% como pequena heterogeneidade. Utilizamos o software Stata versão 18. Os artigos demonstraram grande heterogeneidade principalmente devido à falta de padronização na administração dos corticóides no manejo expectante (no que diz respeito ao início da corticoprofilaxia para as gestantes).

A abordagem GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Approach) foi utilizada para avaliar a certeza da evidência de cada desfecho baseado em: risco de viés dos estudos; heterogeneidade ou inconsistência inexplicadas; presença de evidência indireta; imprecisão nos resultados; alto risco de viés de publicação. Foi diminuído o grau de certeza da evidência em uma vez se o risco foi grave e em duas vezes se o risco foi muito grave (Quadros 1 e 2). Os resultados das comparações são expostos a seguir.

Quadro 1 - GRADE - Análise do nível de evidência dos desfechos maternos.

Parto imediato comparado ao manejo expectante para morbidade materna grave						
Paciente ou população: Gestantes com pré-eclâmpsia precoce grave						
Contexto: Pré-eclâmpsia instaurada precocemente e seu manejo						
Intervenção: Parto imediato						
Comparação: Manejo expectante						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de Evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com manejo expectante	Risco com parto imediato				
Morte materna	13 por 1.000	0 por 1.000 (-0 para 0)	RR 0.01 (-0.01 para 0.02)	1351 (3 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	A evidência é muito incerta em relação ao efeito do parto imediato na mortalidade materna.
AVE	2 por 1.000	0 por 1.000 (-0 para 0)	RR 0.00 (-0.01 para 0.01)	1086 (2 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,c</sup>	A evidência sugere que a intervenção parto imediato pode reduzir as taxas de AVE levemente.
Admissão em UTI	27 por 1.000	6 por 1.000 (-26 para 39)	RR 0.24 (-0.98 para 1.45)	1351 (3 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,d</sup>	A evidência é muito incerta em relação ao efeito do parto imediato nas admissões em UTI.
Síndrome HELLP	40 por 1.000	20 por 1.000 (-18 para 57)	RR 0.50 (-0.46 para 1.45)	1141 (3 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,c,f</sup>	A evidência é muito incerta em relação ao efeito do parto imediato na ocorrência de Síndrome HELLP.
DPP	20 por 1.000	-1 por 1.000 (-20 para 18)	RR -0.05 (-0.98 para 0.89)	901 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,g</sup>	A evidência é muito incerta em relação ao efeito do parto imediato na ocorrência de DPP.
Edema pulmonar	36 por 1.000	0 por 1.000 (-1 para 1)	RR 0.00 (-0.03 para 0.03)	1141 (3 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	A evidência é muito incerta em relação ao efeito do parto imediato na ocorrência de edema pulmonar.

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de Evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com manejo expectante	Risco com parto imediato				
Trombocitopenia	102 por 1.000	-1 por 1.000 (-6 para 4)	RR -0.01 (-0.06 para 0.04)	598 (2 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>	Parto imediato pode resultar em maior ocorrência de trombocitopenia.
Danos hepáticos	132 por 1.000	-4 por 1.000 (-11 para 4)	RR -0.03 (-0.08 para 0.03)	598 (2 estudos observacionais)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Parto imediato provavelmente aumenta as taxas de danos hepáticos.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**Alta certeza:** nós estamos muito confiantes de que o efeito está próximo ao estimado.

**Moderada certeza:** nós estamos moderadamente confiantes no efeito estimado: o efeito verdadeiro é provável de estar próximo à estimativa de efeito, mas há possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** nossa confiança no efeito estimado é limitada: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.

**Muito baixa certeza:** temos muita pouca confiança no efeito estimado: o verdadeiro efeito é provável de ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

#### Explicações:

- Heterogeneidade alta (67.16%) e p não significativo (0.37%).
- O tamanho mínimo da amostra não foi atingido.
- Estimativa pontual inconsistente e p-valor não significativo (0.85).
- Heterogeneidade alta (66.9%) e p-valor não significativo (0.7%).
- Um artigo possui ROB-2 de alto risco, com peso entre 25 e 50%.
- Heterogeneidade alta (62.23%) e p-valor não significativo (0.31%).
- Dois artigos possuem ROB-2 de alto risco e, juntos, possuem peso maior de 50%.
- P-valor não significativo (0.87).
- P-valor não significativo (0.81).

## Quadro 2 - GRADE - Análise do nível de evidência dos desfechos neonatais.

### Parto imediato comparado a manejo expectante para morbidade neonatal

**Paciente ou população:** Gestantes com pré-eclâmpsia precoce grave

**Contexto:** Pré-eclâmpsia instaurada precocemente e os efeitos de seu manejo nos neonatos

**Intervenção:** Parto imediato

**Comparação:** Manejo expectante

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de Evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com manejo expectante	Risco com parto imediato				
Ventilação mecânica	272 por 1.000	14 por 1.000 (-41 para 68)	RR 0.05 (-0.15 para 0.25)	1124 (3 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>	A evidência sugere que o parto imediato diminui a necessidade de ventilação mecânica.
Resuscitação cardiopulmonar	47 por 1.000	15 por 1.000 (-18 para 47)	RR 0.31 (-0.38 para 1.01)	1367 (3 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a</sup>	A evidência é muito incerta em relação ao efeito do parto imediato na resuscitação cardiopulmonar.
Hemorragia intraventricular graus III e IV	27 por 1.000	-2 por 1.000 (-21 para 17)	RR -0.07 (-0.79 para 0.64)	1147 (3 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	Parto imediato pode resultar em um leve aumento de taxas de hemorragia intraventricular graus III e IV.
Enterocolite necrosante	50 por 1.000	6 por 1.000 (-24 para 38)	RR 0.13 (-0.49 para 0.76)	1185 (4 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	Parto imediato pode acarretar na redução de enterocolite necrosante.
Síndrome do desconforto respiratório	491 por 1.000	20 por 1.000 (-44 para 83)	RR 0.04 (-0.09 para 0.17)	1185 (4 estudos observacionais)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Parto imediato provavelmente resulta em uma discreta redução das taxas de Síndrome do Desconforto Respiratório.
pH do cordão umbilical < 7.1	77 por 1.000	1 por 1.000 (-34 para 36)	RR 0.01 (-0.44 para 0.47)	1086 (2 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	A evidência sugere que parto imediato reduz a ocorrência de pH do cordão umbilical < 7.1.

# PRÉ-ECLÂMPRIA PRECOZE E OS RESULTADOS MATERNO E NEONATAIS DE ACORDO COM A ÉPOCA DO PARTO EARLY-ONSET PREECLAMPSIA AND THE MATERNAL AND NEONATAL RESULTS ACCORDING TO TIME OF BIRTH

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza de Evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com manejo expectante	Risco com parto imediato				
APGAR do 5º minuto < 3	50 por 1.000	-6 por 1.000 (-33 para 22)	<b>RR -0.11</b> (-0.65 para 0.43)	1086 (2 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	Parto imediato pode resultar em uma discreta redução do parâmetro APGAR do 5º < 3.
Encefalopatia isquêmica	7 por 1.000	-2 por 1.000 (-22 para 18)	<b>RR -0.30</b> (-3.35 para 2.75)	1086 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,2</sup>	A evidência é muito incerta em relação ao efeito do parto imediato na encefalopatia isquêmica.
Morte neonatal	37 por 1.000	12 por 1.000 (-9 para 33)	<b>RR 0.33</b> (-0.25 para 0.90)	1185 (4 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	Parto imediato pode reduzir discretamente as taxas de mortalidade neonatal.
UTI neonatal por > 14 dias	809 por 1.000	0 por 1.000 (-81 para 81)	<b>RR 0.0</b> (-0.1 para 0.1)	1086 (2 estudos observacionais)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Parto imediato provavelmente resulta em uma discreta redução de permanência em UTI neonatal > 14 dias.
UTI neonatal	733 por 1.000	88 por 1.000 (-51 para 234)	<b>RR 0.12</b> (-0.07 para 0.32)	342 (2 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a</sup>	Parto imediato pode reduzir discretamente a necessidade de admissão em UTI neonatal.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## GRADE Working Group grades of evidence

**Alta certeza:** nós estamos muito confiantes de que o efeito está próximo ao estimado.

**Moderada certeza:** nós estamos moderadamente confiantes no efeito estimado: o efeito verdadeiro é provável de estar próximo à estimativa de efeito, mas há possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** nossa confiança no efeito estimado é limitado: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.

**Muito baixa certeza:** temos muita pouca confiança no efeito estimado: o verdadeiro efeito é provável de ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

## Explicações:

- P-valor não significativo (0.62).
- O tamanho mínimo da amostra não foi atingido.
- Heterogeneidade moderada (42.94%) e p-valor não significativo (0.38).
- Heterogeneidade alta (61.32%) e p-valor não significativo (0.85).

## RESULTADOS MATERNO

Os estudos incluídos neste trabalho tiveram a PE em sua forma grave, comparando dois grupos, expectante e intervenção (resolução obstétrica), em gestações abaixo de 34 semanas. A Tabela 3 resume as principais características dos estudos incluídos.

Tabela 3 - Descrição das características dos estudos incluídos. Avaliação da resolução obstétrica vs. manejo expectante em gestações < 34 semanas:

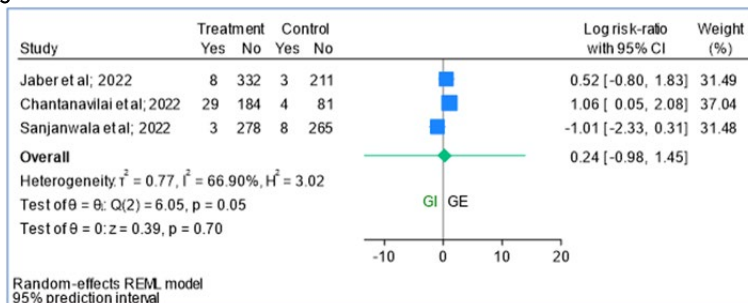
Autor e ano	Desenho de estudo	Característica do estudo	Características do Manejo expectante	Características do Manejo Intervenção
Odenaai et al. (1990)	Ensaio clínico randomizado	PE precoce grave + Sulfato de magnésio na admissão (MgSO4) por no mínimo 24h + AHO (anti-hipertensivos orais) + corticoide (n = 58)	Seguimento + Corticoide + AHO (n=18); Conduta ativa - corticoide (n = 20)	Parto imediato: diurese < 400ml/24 horas, contagem de plaquetas < 100.000, testes anormais de função hepática, alterações nos testes de função hepática, iminência de eclâmpsia, desenvolvimento de edema pulmonar, manutenção da PA em valores > 160x110 mmHg mesmo após administração de AHO, desacelerações tardias repetidas no batimento cardíaco fetal, variabilidade prolongada a longo prazo com perda de tônus, ou quando gestação atingia o marco de 34 semanas (n = 20).
Duvekot et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado	PE precoce com sinais de gravidade à admissão hospitalar + MgSO4 nas primeiras 24h após admissão + AHO e corticoide se necessário (n = 55)	Seguimento até a 34ª semana (n = 30)	Parto imediato (n = 25)
Chantanavilai et al. (2022)	Coorte retrospectivo	PE precoce grave + um ciclo de corticoprofilaxia (n = 265)	Seguimento (n = 81)	Parto à PE com sinais de deterioração (n = 184)
Jaber et al. (2022)	Coorte retrospectivo	PE precoce grave (n = 543)	Corticoide + Seguimento (n = 211)	Parto: pacientes com picos pressóricos incontroláveis por anti-hipertensivos, cefaleia persistente, distúrbios visuais, epigastralgia, enzimas hepáticas persistentemente elevadas (2x maior que o limite superior de normalidade), plaquetopenia (< 100.000), disfunção renal ou agravamento de insuficiência renal, AVC, IAM, síndrome HELLP, eclâmpsia, edema pulmonar, suspeita de DPP, sangramento vaginal na ausência de planeta prévia ou CIVD (n = 332)
Sanjanwala et al. (2022)	Coorte retrospectivo	PE precoce grave (n = 543)	Corticoide + Seguimento	Parto à PE com sinais de deterioração (n = 278)

## ADMISSÃO EM UTI

O resultado combinado dos desfechos no Forest Plot (Figura 2) tende, levemente, ao grupo expectante (GE), devido às estimativas pontuais dos artigos de Jaber et al. (2022) e Chantanavilai et al. (2022). Porém, cruza a linha média, expondo a indiferença em relação à intervenção e conduta expectante no que diz respeito à

internação em UTI das mulheres com PE precoce grave. Esse achado, ainda que com baixa precisão estatística, demonstra o potencial de gravidade da patologia em questão, uma vez que, independentemente da conduta escolhida, as mulheres necessitam de cuidados intensivos após a instauração da doença.

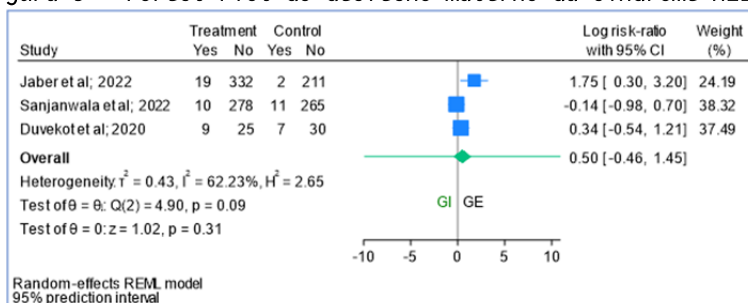
Figura 2 - Forest Plot do desfecho materno na admissão em UTI.



## SÍNDROME HELLP

No Forest Plot (Figura 3), a avaliação global dos estudos aponta para um efeito protetor à ocorrência de Síndrome HELLP no grupo intervenção (GI), uma vez que identificou maior incidência deste desfecho no grupo controle. Entretanto, o resultado combinado dos estudos possui um intervalo de confiança longo e que cruza a linha média, diminuindo a precisão do valor desta estimativa. Contudo, este resultado corrobora a fisiopatologia da doença, já que sugere menor dano materno quando na ausência de placenta. O que pode apontar neste contexto, que o prolongamento da gravidez expõe a mulher à história natural da síndrome hipertensiva, por vezes culminando com a instalação da HELLP, características próprias do risco materno quando se retarda o esvaziamento uterino por interesses fetais.

Figura 3 - Forest Plot do desfecho materno da síndrome HELLP.

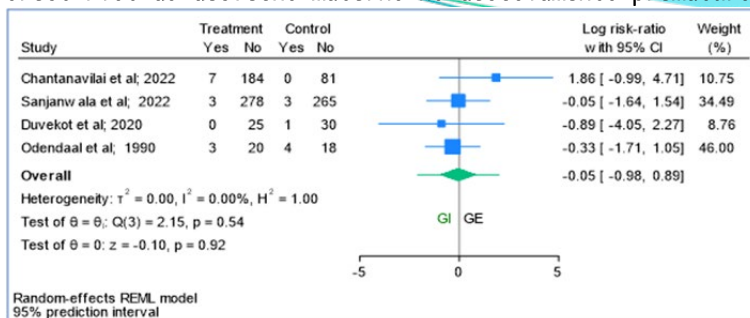


## DESCOLAMENTO PREMATURO DE PLACENTA

No Forest Plot (Figura 4), o resultado combinado dos desfechos cruza a linha média, expondo a indiferença em relação à intervenção e conduta expectante no que diz respeito à ocorrência de DPP nas mulheres com PE precoce grave. Esse achado, ainda que com baixa precisão estatística, correlaciona uma complicação típica das patologias hipertensivas gestacionais (a DPP) com a nosologia estudada, independentemente da conduta escolhida. A associação exuberante entre a separação inopinada do tecido placentário nos casos de PE é fartamente assinalada tendo as alterações histopatológicas no leito placentário como mecanismo de realce neste processo.



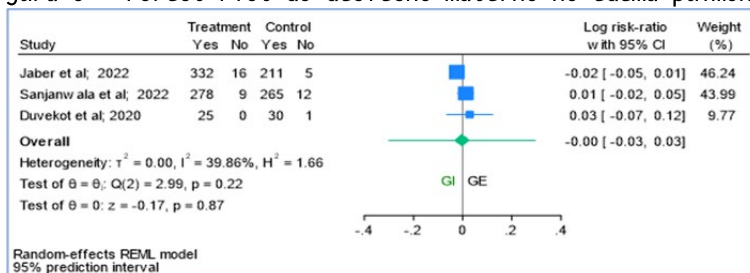
Figura 4 - Forest Plot do desfecho materno no descolamento prematuro de placenta.



## EDEMA PULMONAR

No Forest Plot (Figura 5), o resultado combinado dos desfechos cruza a linha média, expondo a indiferença em relação à intervenção e conduta expectante no que diz respeito à ocorrência de edema pulmonar nas mulheres com PE precoce grave nos trabalhos selecionados.

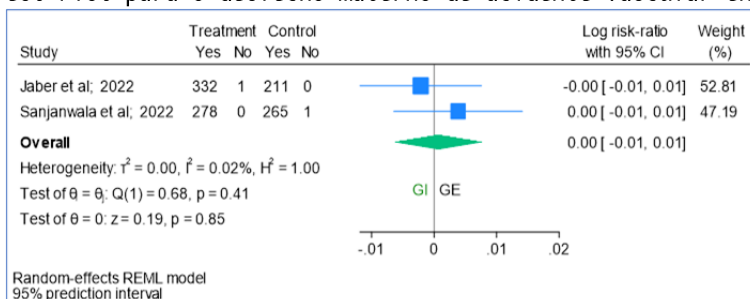
Figura 5 - Forest Plot do desfecho materno no edema pulmonar.



## ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

No Forest Plot (Figura 6), os estudos observaram resultados dicotômicos em relação à incidência de AVE, já que cada uma das estimativas pontuais ficou em um lado da linha média. Soma-se, a isto, o fato de que ambos os intervalos de confiança cruzam a linha média, diminuindo a força de evidência dos achados, e a percepção de que o peso dos artigos é próximo, ou seja, não há como estimar qual dos resultados pontuais é mais preciso.

Figura 6 - Forest Plot para o desfecho materno de acidente vascular encefálico (AVE).

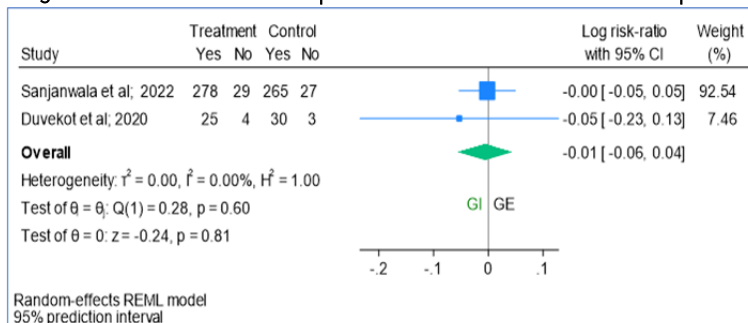


## TROMBOCITOPENIA

No Forest Plot (Figura 7), o estudo de Duvekot et al.(2020) tem sua estimativa de efeito pontual disposta ao GI, porém seu peso é muito inferior ao trabalho de Sanjanwala et al.(2022), de maneira que o achado deste seja mais preciso do que daquele.

Ademais, o intervalo de confiança da estimativa global é muito longo e cruza a linha central, reduzindo a precisão das evidências. Porém, o resultado de maior peso, o de Sanjanwala et al.(2022), ao dispor-se na linha média, sugere efeito nulo frente aos dois grupos analisados.

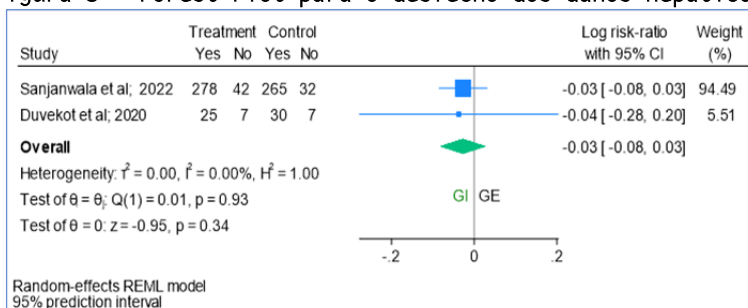
Figura 7 - Forest Plot para desfecho de trombocitopenia.



## DANOS HEPÁTICOS

No Forest Plot (Figura 8), ambos os estudos que verificam o desfecho dos danos hepáticos frente à PE precoce grave têm sua estimativa de efeito pontual ao GI, ou seja, atrelando maior evento quando instaurada a conduta intervencionista com parto imediato. Porém, seus intervalos de confiança cruzam a linha média, fazendo com que a conclusão careça de força de precisão. É importante ressaltar, entretanto, que este foi o desfecho com menor viés pela avaliação GRADE, já que alcançou certeza de evidência moderada.

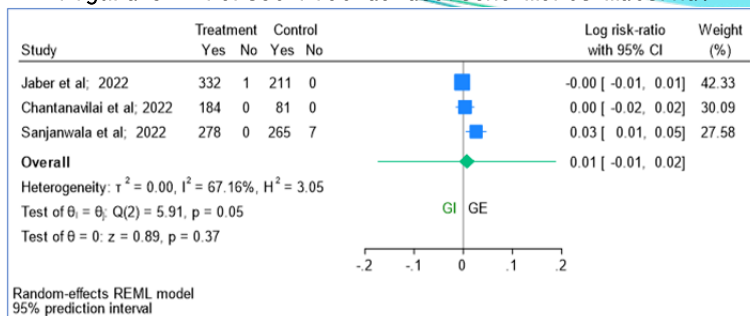
Figura 8 - Forest Plot para o desfecho dos danos hepáticos.



## MORTE MATERNA

No Forest Plot (Figura 9), o resultado combinado dos estudos dispõem-se ligeiramente ao GE, sugerindo associação do grupo controle com o desfecho mortalidade materna. Ou seja, denota maior incidência de óbito materno à condução da assistência expectante em mulheres com PE precoce grave. Este achado confirma a inferência clínica oriunda dos conhecimentos vigentes acerca da fisiopatologia da PE, visto que não há melhora materna com a manutenção da placenta, mecanismo reconhecido da instalação e perpetuação do quadro. Contudo, devido ao cruzamento do intervalo de confiança na linha média, não é possível associar precisão ao resultado.

Figura 9 - Forest Plot do desfecho morte materna.



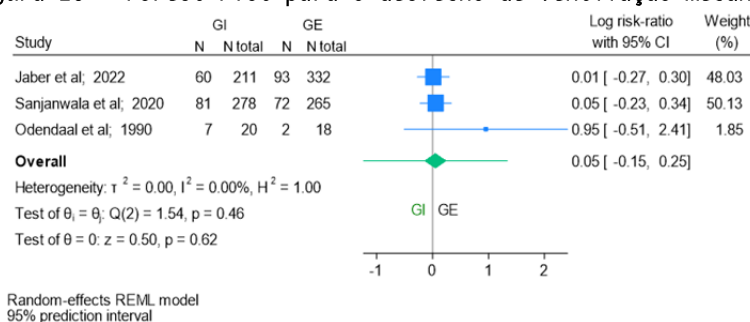
## RESULTADOS NEONATAIS

Cada estudo selecionado neste trabalho deparou-se com parâmetros diferentes para constatar a morbimortalidade neonatal, uma vez que cada caso clínico é único e as reverberações do mesmo são subjetivas e infinitas. Assim, não foi possível utilizar todos os indicadores de morbidade neonatal expostos por todos os artigos comparativamente, uma vez que não houve uniformidade na averiguação destes.

## VENTILAÇÃO MECÂNICA

Na avaliação global dos três artigos (Figura 10), nota-se que o resultado combinado tende ao manejo expectante, de modo a indicar maior ocorrência do desfecho em questão no grupo submetido a esta conduta, uma vez que, embora as estimativas pontuais cruzem a linha média, todas tendem ou pertencem ao GE, e não ao GI. Contudo, o intervalo de confiança também cruza a linha média, indicando baixa significância estatística, de modo a evidenciar indiferença entre ambas as condutas.

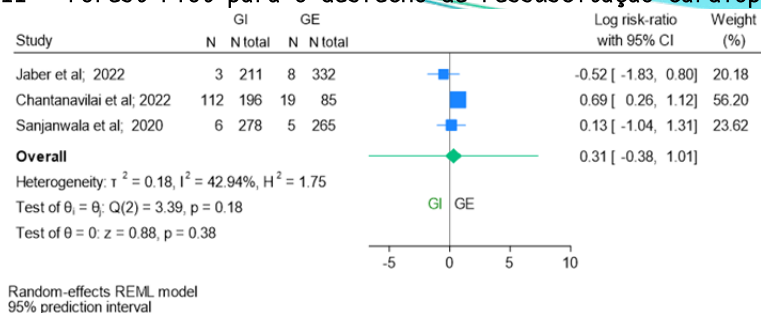
Figura 10 - Forest Plot para o desfecho de ventilação mecânica.



## RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR

Na avaliação global (Figura 11) nota-se discreta inclinação à direita, ou seja, ao grupo expectante, com resultado combinado cruzando a linha média, bem como o intervalo de confiança. Dessa forma, observa-se pouca significância estatística.

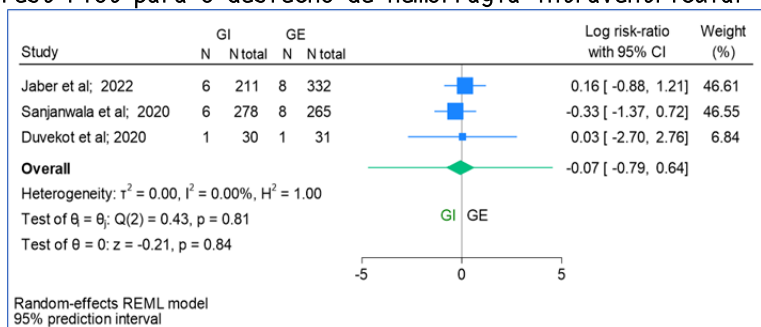
Figura 11 - Forest Plot para o desfecho de ressuscitação cardiopulmonar.



## HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR GRAUS III E IV

Quando comparam-se os três artigos estatisticamente (Figura 12), observa-se as estimativas pontuais cruzando a linha média, tendo apenas o estudo de Jaber et al.(2022) tendendo ao grupo expectante e, mesmo tendo o maior peso dentre os estudos, a associação dos outros dois estudos evidenciou maior inclinação do desfecho ocorrendo no grupo intervenção, embora não haja diferença significativa.

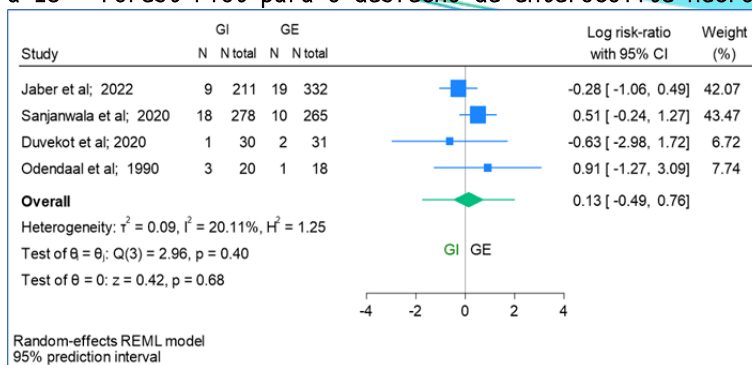
Figura 12 - Forest Plot para o desfecho de hemorragia intraventricular graus III e IV.



## ENTEROCOLITE NECROSANTE

Os estudos de Jaber et al.(2022) e Duvekot et al.(2020), combinados, possuem peso de 48,79% e suas estimativas pontuais se encontram no GI, enquanto os estudos de Sanjanwala et al.(2022) e Odendaal et al.(1990), possuem peso de 51, 21% e se encontram no GE, de tal forma a trazer consigo o resultado combinado para o grupo expectante, indicando maior ocorrência de enterocolite necrosante neste grupo, embora com baixa precisão estatística (Figura 13).

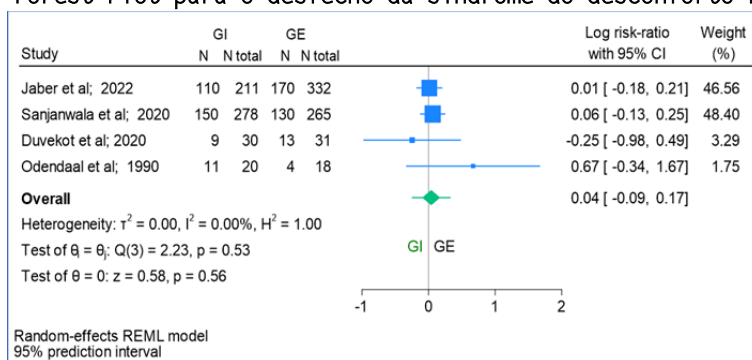
Figura 13 - Forest Plot para o desfecho de enterocolite necrosante.



## SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

Ao avaliar os estudos comparativamente (Figura 14), nota-se pouca diferença estatística significativa, com três estudos tendo suas estimativas pontuais tendendo ao grupo expectante, embora cruzem a linha média, de modo que o resultado combinado direcionou-se levemente ao GE.

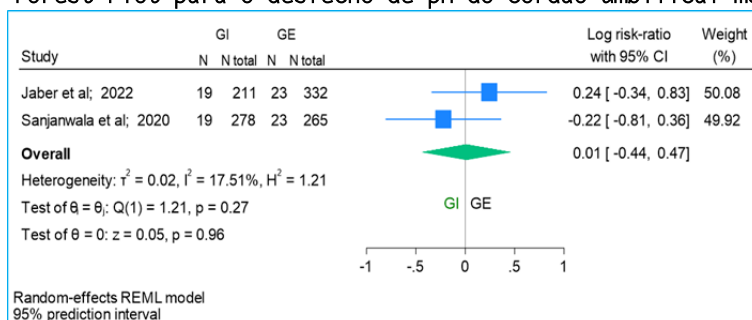
Figura 14 - Forest Plot para o desfecho da síndrome do desconforto respiratório.



## PH DO CORDÃO UMBILICAL < 7,1

Avaliando globalmente os artigos (Figura 15), observa-se oposição entre os estudos, uma vez que cada um deles tem sua estimativa pontual em uma conduta. Além disso, os intervalos de confiança cruzam a linha média, bem como o resultado combinado. Assim, não há diferença estatística significativa.

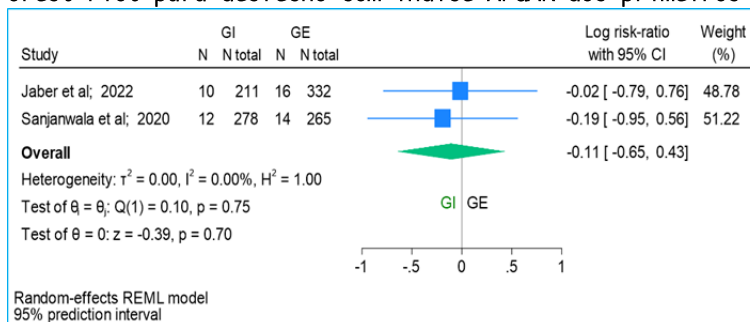
Figura 15 - Forest Plot para o desfecho de pH do cordão umbilical menor que 7,1.



## APGAR 5' < 3

Na avaliação global, observa-se pouca diferença estatística significativa, com discreta tendência ao desfecho no grupo intervenção, com ambos estudos tendo suas estimativas pontuais incluídas neste mesmo grupo, com intervalo de confiança cruzando a linha média (Figura 16).

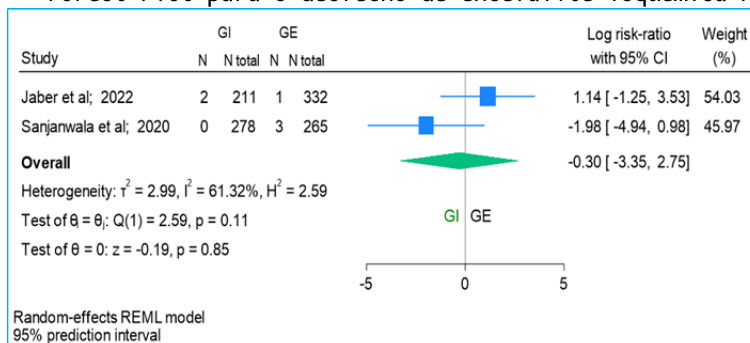
Figura 16 - Forest Plot para desfecho com índice APGAR dos primeiros 5 minutos < 3.



## ENCEFALITE ISQUÊMICA HIPOXÊMICA

Na avaliação estatística comparativa (Figura 17), nota-se novamente oposição entre os estudos, uma vez que cada um deles tem sua estimativa pontual em uma conduta. Além disso, os intervalos de confiança cruzam a linha média, bem como o resultado combinado, tendo leve inclinação à esquerda, ao grupo intervenção. Assim, não há diferença estatística significativa.

Figura 17 - Forest Plot para o desfecho de encefalite isquêmica hipoxêmica.

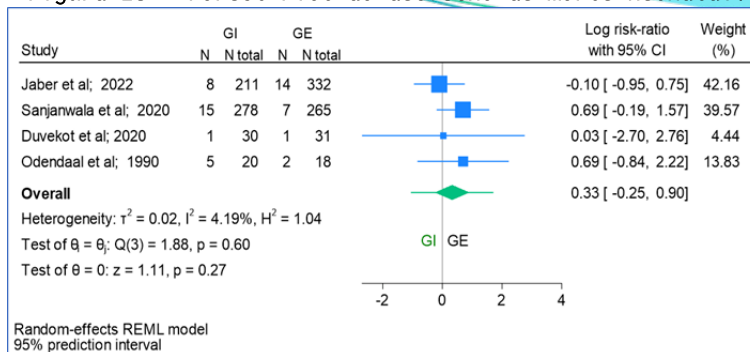


## MORTE NEONATAL

Comparando os artigos estatisticamente (Figura 18), observa-se pouca diferença significativa entre ambos os grupos estudados nos diferentes artigos, tendo o resultado combinado, com intervalo de confiança cruzando a linha média, inclinando ao grupo submetido ao manejo expectante.

Apenas o estudo de Jaber et al.(2022) teve sua estimativa pontual tendendo ao GI, tendo maior peso. Contudo, os outros três estudos tiveram suas estimativas pontuais tendendo ao GE, de modo a aumentar o peso de significância, acarretando no resultado combinado mais inclinado ao grupo expectante. Assim, observa-se maior prevalência de morte neonatal no grupo expectante.

Figura 18 - Forest Plot do desfecho de morte neonatal.



A manutenção da placenta deveria significar mais benefício ao concepto e, conseqüentemente, ao neonato, uma vez que permite seu maior desenvolvimento intrauterino. Apesar dessa expectativa, notou-se estimativas pontuais mais prevalentes no grupo expectante. Tal achado pode ser explicado pela insuficiência placentária que acompanha essas gestantes com PE, tendo em vista que sua fisiopatologia atrela-se à deficiência placentária, que não oportuniza trocas adequadas entre o binômio materno-fetal. Ademais, esse achado expõe a seriedade da patologia para o concepto, não apenas no que diz respeito à data de parto e as possíveis repercussões da prematuridade, mas também no seu desenvolvimento intrauterino como um todo.

#### ADMISSÃO À UTI NEONATAL (UTIN)

Os estudos trouxeram avaliação da necessidade de internação em UTIN, porém, com períodos distintos.

Os estudos de Jaber et al.(2022) e Sanjanwala et al.(2020) estipularam o estudo de internação em UTIN com duração maior de 14 dias. Nesses estudos, constata-se indiferença significativa no desfecho analisado em ambos os grupos, uma vez que o resultado combinado cruza a linha média e tem intervalo de confiança pequeno (Figura 19).

Já nos estudos de Chantanavilai et al.(2022) e Duvekot et al.(1990), foi constatado que ambos tiveram suas estimativas pontuais tendendo ao GE, bem como o resultado combinado, notando-se maior ocorrência do desfecho no grupo expectante, embora com pouca diferença significativa (Figura 20).

Apesar da corticoprofilaxia realizada aos conceptos, os neonatos apresentaram maior necessidade de cuidados intensivos quando submetidos à conduta expectante. Tal fato contrapõe-se ao senso comum de que o prolongamento da gestação estaria proporcionando maior benefício ao feto, ainda mais quando em associação aos corticóides, ou seja, quando dadas as devidas condições de maturação pulmonar. Contudo, considerando a fisiopatologia da PE precoce, em que se observam dificuldades no desenvolvimento das artérias espiraladas, responsáveis pela perfusão da placenta e, conseqüentemente, oxigenação fetal, é possível compreender a tendência maior de necessidade de cuidados em UTI para os neonatos que permaneceram mais tempo neste ambiente desfavorável, com menor acesso à oxigenação adequada.

Os achados estatísticos, ainda que possuam baixa precisão, evidenciam a seriedade da patologia em questão, uma vez que, independentemente da conduta escolhida, muitos neonatos necessitarão de cuidados intensivos no pós-parto.

Figura 19 - Forest Plot do desfecho da admissão à UTI neonatal.

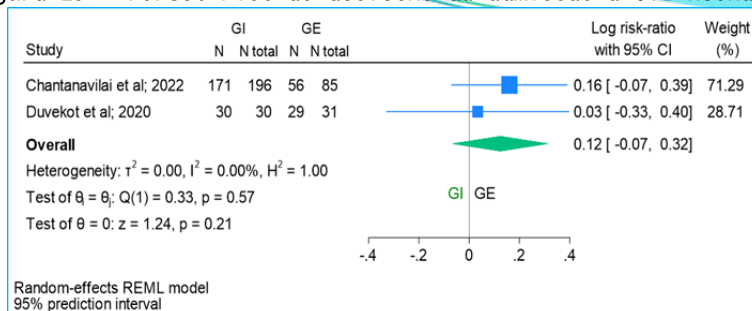
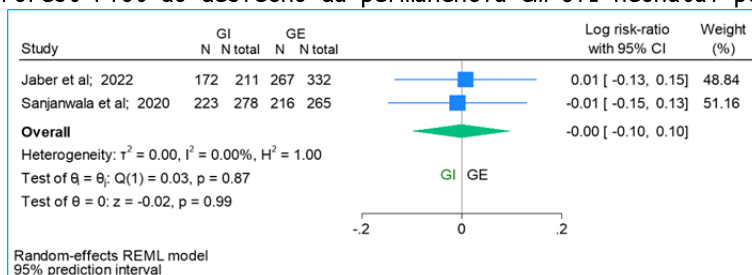


Figura 20 - Forest Plot do desfecho da permanência em UTI neonatal por mais de 14.



## DISCUSSÃO

Como limitações do estudo, há, a saber: a falta de conformidade entre os artigos, uma vez que houve discordância entre as pacientes inicialmente incluídas nos estudos, assim como na determinação das características do manejo expectante, visto que cada artigo tem sua conduta, seu tempo e suas próprias limitações em relação à sua condução. Ademais, houve restrição de acesso a artigos científicos, o que reduziu o número da amostra e limitou a percepção sobre o atendimento gestacional em relação à época do parto para o binômio materno-fetal.

Ressalta-se que, como grande limitador de nossa avaliação, está o fato de que algumas condições maternas são incompatíveis com a vida, de maneira que a resolução obstétrica seja obrigatória, como nos casos de evolução para eclâmpsia e descolamento prematuro de placenta. Dessa maneira, a possibilidade de manejo expectante está atrelada a quadros mais brandos, que permitem estabilidade materna, assim como melhor maturação fetal. Contudo, justamente por estar associada à preservação do quadro não apenas materno, mas também fetal, a adoção da conduta expectante possui maior viés na classificação do tratamento, uma vez que, com a alteração de qualquer condição do conjunto mãe-feto, esse manejo não poderá mais ser aplicado e a intervenção proposta neste trabalho (parto imediato) deverá ocorrer devido ao conhecimento do resultado adverso que pode suceder caso a gestação não seja finalizada.

No que tange às limitações envolvendo o feto, houve, também, falta de conformidade entre os artigos, não sendo possível avaliar todos os neonatos das amostras em relação aos mesmos desfechos. Além disso, há falta de conformidade entre as idades gestacionais e a pouca relevância dada aos pesos de nascimento. Tais informações interferem na análise dos resultados, pois ambas as características são muito significantes para a neonatologia, uma vez que cada idade gestacional implica em uma maturidade dos sistemas, de maneira que a presença dessas informações seja capaz de modificar a interpretação dos desfechos encontrados.

Foi possível associar benefício materno ao tratamento expectante, visto que houve menor número de admissões em UTI nessas pacientes, sendo esse um critério comumente



utilizado para a classificação de morbidade materna grave (MMG). Além disso, essa conduta mostrou-se preferível, embora sem significância estatística, para a não ocorrência de AVE e síndrome HELLP. Confrontando esses resultados, viu-se que o parto imediato foi um fator protetor em relação ao DPP, edema pulmonar, danos hepáticos e em casos de trombocitopenia, ainda que de modo não significativo estatisticamente.

Quanto aos desfechos neonatais, nota-se maior incidência destes nos filhos de mães submetidas à conduta expectante em comparação com a intervenção imediata, embora esta diferença não seja estatisticamente significativa. Os desfechos neonatais observados na conduta expectante incluem a necessidade de ventilação mecânica, ressuscitação pulmonar, enterocolite necrosante, síndrome do desconforto respiratório, pH do cordão umbilical  $< 7,1$ , morte neonatal e admissão em UTIN. Por outro lado, desfechos como hemorragia intraventricular graus III e IV, APGAR 5'  $< 3$ , encefalopatia isquêmica hipoxêmica e UTIN  $> 14$  dias foram observados com mais frequência na conduta imediata, também não demonstrando significância estatística.

Na avaliação GRADE voltada aos desfechos maternos, verificou-se certeza moderada apenas no desfecho relacionado a danos hepáticos, enquanto os demais resultados foram classificados com certeza baixa ou muito baixa. Já na avaliação neonatal, verificou-se certeza moderada nos desfechos relacionados à síndrome do desconforto respiratório e permanência na UTIN por mais de 14 dias, enquanto os demais resultados foram classificados com baixa ou muito baixa certeza. Portanto, não há estudos com certeza de evidência suficiente para sugerir qualquer conduta frente à PE precoce grave tanto no que diz respeito aos benefícios maternos quanto fetais.

É oportuno considerar, também, que a eventual heterogeneidade dos resultados da presente pesquisa pode ser compreendida pela diferença da época das publicações - existindo um trabalho de 1990 e os demais atingindo até 2022.

Porém, o interesse mais amplo na produção investigativa se avoluma a partir dos anos 2000, com um texto de von Dadelszen et al. (2003) que aponta “duas síndromes”: uma materna e outra fetal, com rotas iniciais comuns, mas com danos diversos para a genitora e para o produto da concepção e o termo se reveste de maior destaque a partir da publicação de Redman et al. (2014) sugerindo duas possíveis causas para a PE: “uma materna e outra fetal”. Assim, o percurso do interesse sobre a temática experimentou hiatos consideráveis da produção literária.

Outro aspecto a ser comentado é relacionado às quantidades diversas de pacientes incluídas: de 55 a 543 mulheres nos estudos, para tanto é possível compreender que, de acordo com a demanda de cada Serviço, a seleção de gestantes com o perfil precoce de PE pode consumir muito tempo e, a depender do interesse dos autores, uma celeridade para a divulgação dos achados pode reduzir o tamanho amostral. Outro ponto se refere à existência de estudos randomizados ou de coorte, pois a natureza da doença por vezes limita uma observação padronizada, de maneira que alguns grupos descrevem assim que possível a sua experiência acumulada, utilizando desenhos de estudos mais factíveis e com menor desafio ético.

O estudo associando a MMG e a PE precoce oportuniza a inter-relação entre dois cenários comumente associados no cotidiano assistencial, sendo relevante que as equipes se dediquem para a análise de casos com esta classificação, não apenas morte.

O reconhecimento da MMG no sistema de saúde possibilita identificar, assertivamente, o motivo pelo qual uma mulher não evolui para o óbito, quer seja pelo acaso ou pela adoção de intervenção a posturas que impediram este desfecho ominoso. Portanto, o reconhecimento deste recurso poderia ser incorporado na atividade multiprofissional, ou mesmo fortalecido e difundido.

A presente pesquisa buscou contribuir para realizar a temática sobre os aspectos complexos de assistência à mulher que quase morreu e a elaboração de ações pragmáticas inter-setoriais que diagnostiquem o problema precocemente e conduzam de forma sistematizada as decisões terapêuticas. Espera-se que, assim, possamos,

eventualmente, testemunharmos o sucesso para a gestante e seu nascituro, missão magnífica de obstetrícia.

## CONCLUSÃO

São necessários mais estudos para constatações satisfatórias a respeito do melhor momento do parto no contexto da pré-eclâmpsia precoce grave a fim de assegurar melhores desfechos maternos e neonatais, fornecendo evidências de alta qualidade e, assim, confiabilidade na decisão da melhor conduta.

## REFERÊNCIAS

- BEARDMORE-GRAY, A. et al. Planned delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia in low-income and middle-income countries (CRADLE-4): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 402, n. 10399, p. 386-396, 2023.
- CHANTANAVILAI, S. et al. Epidemiology and prognostic factors for successful expectant management of early-onset severe features preeclampsia: A retrospective multicenter cohort study. *Pregnancy Hypertension*, v. 30, p. 226-231, 2022.
- DA SILVA SANTANA, R. et al. Importância do conhecimento sobre sinais e sintomas da pré-eclâmpsia para implementação dos cuidados de Enfermagem. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 11, n. 15, p. e1425, 2019.
- DEKKER, G. A. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 173, n. 4, p. 1042-1048, 1995.
- DULEY, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. In: *Seminars in perinatology*. WB Saunders, p. 130-137, 2009.
- DUVEKOT, J. J. et al. Temporizing management vs immediate delivery in early-onset severe preeclampsia between 28 and 34 weeks of gestation (TOTEM study): An open-label randomized controlled trial. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, v. 100, n. 1, p. 109-118, 2021.
- GELLER, S. E. et al. A global view of severe maternal morbidity: moving beyond maternal mortality. *Reproductive Health*, v. 15, n. 1, p. 31-43, 2018.
- GRADEpro GDT: Ferramenta de desenvolvimento de diretrizes GRADEpro [Software]. Hamilton: Universidade McMaster e Evidence Prime, 2024. Disponível em: <http://gradepro.org>. Acesso em: 12 jan. 2024.
- HIRSHBERG, A.; SRINIVAS, S. K. Epidemiology of maternal morbidity and mortality. *Seminars in Perinatology*, v. 41, n. 6, p. 332-337, out. 2017.
- IVES, C. W.; SINKEY, R.; RAJAPREYAR, I.; TITA, A. T. N.; OPARIL, S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology [Internet]*, v. 76, n. 14, p. 1690-1702, 06 out. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720362987>. Acesso em: 12 fev. 2023.
- JABER, S. et al. Quantifying the additional maternal morbidity in women with preeclampsia with severe features in whom immediate delivery is recommended. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, v. 4, n. 3, p. 100565, 2022.

MARÍN, R. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1866, n. 12, p. 165961, 2020.

ODENDAAL, H. J. et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, v. 76, n. 6, p. 1070-1075, 1990.

PERAÇOLI, J. C. et al. Pré-eclâmpسيا - Protocolo 2023. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG), 2023

POON, L. C. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 145, n. S1, p. 1-33, 2019.

REDMAN, C. W.; SARGENT, I. L.; STAFF, A. C. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia-two placental causes of preeclampsia?. *Placenta*, v. 35, p. S20-S25, 2014.

SANJANWALA, A. R. et al. Outcomes before and after adopting guidelines for expectant management of severe preeclampsia. *American Journal of Perinatology*, v. 39, n. 02, p. 172-179, 2020.

STATA CORP. Stata Statistical Software: Release 18 [software de computador]. College Station, TX: StataCorp LLC, 2023.

UNFPA - FUNDO DE POPULAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. A razão da mortalidade materna no Brasil aumentou 94% durante a pandemia. Fundo de População da ONU alerta para grave retrocesso. UNFPA News, 2022 Disponível em <<https://brazil.unfpa.org/pt-br/news/razao-da-mortalidadematerna-no-brasil-aumentou-94-durante-pandemia-fundo-de-populacao-daonu#:~:text=Em%202021%2C%20a%20raz%C3%A3o%20de,cada%20100%20mil%20nasci dos%20vivos>>. Acesso em:15 de Maio de 2023.

VIDAEFF, A. C.; SAADE, G. R.; SIBAI, B. M. Preeclampsia: The Need for a Biological Definition and Diagnosis. *American Journal of Perinatology*, 27 jan. 2020.

VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A.; ROBERTS, J. M. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, v. 22, n. 2, p. 143-148, 2003.