

# Clinical management of hypertensive disorders of pregnancy

## Orientação clínica das doenças hipertensivas da gravidez

Inês Monteiro-Brás<sup>1</sup>, Ana Reynolds<sup>2</sup>, Luís Guedes-Martins<sup>3</sup>, Patrícia Silva<sup>4</sup>  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### Abstract

**Overview and Aims:** The hypertensive disorders of pregnancy are important causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Recent advances on the physiopathology have changed the management of these diseases but consensus on the best approach has not yet been reached. The main goal of this study is to evaluate obstetricians' agreement regarding the management of pre-eclampsia/eclampsia and HELLP syndrome as recommended by some Portuguese institutions and international organizations.

**Methods:** Two national protocols (protocols) and four international guidelines (guidelines) were included. The agreement of three obstetricians was obtained by using the modified Delphi method. The recommendations were divided into eight categories, from diagnosis to disease management. Experts assigned an agreement index to compare each category of the recommendations based on a 3-score-scale: "0" (disagreement with clinical significance), "0.50" or "1" (agreement). The medians of the agreement indexes were calculated, individually and globally.

**Results:** Partial disagreement (medians of "0.50") was obtained in most categories. The categories with less agreement were "pre-eclampsia hospital admission criteria", "pre-eclampsia severity criteria" and "HELLP syndrome management" with a disagreement considered as of clinical significance when comparing protocols and guidelines (medians of "0.00"). The lack of obstetricians' agreement regarding clinical management recommendations has been reported in other studies. Detected divergencies may have an impact on maternal, perinatal, and neonatal outcomes.

**Conclusion:** The results point to the need to develop national guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy, including screening and prevention, obtained through the consensus of a group of obstetricians, from different maternities in the country.

**Keywords:** Preeclampsia; Eclampsia; HELLP syndrome; Practice guidelines as topic.

### Resumo

**Introdução:** As doenças hipertensivas próprias da gravidez representam uma causa importante de morbimortalidade materno-fetal. O conhecimento da fisiopatologia subjacente a estas patologias tem alterado a conduta clínica. Contudo, ainda não há consenso na abordagem. O objetivo deste trabalho é avaliar a concordância entre obstetras quanto às orientações na pré-eclâmpsia/eclâmpsia e síndrome de HELLP, publicadas por centros clínicos nacionais e organismos internacionais.

**Materiais e Métodos:** Incluíram-se dois protocolos nacionais (protocolos) e quatro orientações internacionais (*guidelines*). Obteve-se a concordância de três obstetras após dividir as recomendações em oito categorias, do diagnóstico à gestão da doença, usando o método de *Delphi* modificado. Na comparação das recomendações os especialistas atribuíram um índice de concordância por categoria de "0" (discordância, diferenças com significado clínico), "0,50" ou "1" (concordância). A análise incluiu o cálculo das medianas dos índices de concordância, individualmente e globalmente.

**Resultados:** Na maioria das categorias a discordância entre orientações foi parcial (medianas de "0,50"). As categorias menos concordantes foram "critérios de internamento na pré-eclâmpsia", "critérios de gravidade da pré-eclâmpsia" e "orien-

tação no síndrome de HELLP” entre protocolos e *guidelines* (medianas de “0,00”). A falta de concordância entre obstetras relativamente às orientações clínicas é reportada noutros estudos. As divergências detetadas poderão acarretar impacto nos desfechos materno, perinatal e neonatal.

**Conclusão:** Os resultados sugerem a necessidade em elaborar orientações nacionais de conduta clínica nas doenças hipertensivas próprias da gravidez, incluindo rastreio e prevenção, obtidas através do consenso de um grupo de obstetras provenientes das diversas maternidades do país.

**Palavras-chave:** Pré-eclâmpsia; Eclâmpsia; Síndrome de HELLP; Recomendações clínicas.

## INTRODUÇÃO

As doenças hipertensivas da gravidez são uma das principais causas de morbimortalidade materna, perinatal e neonatal a nível mundial, sobretudo nos países em desenvolvimento. São responsáveis por 14% da mortalidade materna em todo o mundo<sup>1</sup> e afetam entre 5,2 a 8,2% das gestações.<sup>2</sup> Em Portugal, os dados disponíveis apontam que cerca de 6% das gravidezes são complicadas por doença hipertensiva.<sup>3</sup>

As doenças hipertensivas da gravidez são habitualmente classificadas em 4 entidades: hipertensão crónica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia/eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica.<sup>4</sup>

A pré-eclâmpsia e a eclâmpsia ocorrem em 4,6% e 1,6% das gravidezes, respetivamente.<sup>5</sup> Estas entidades clínicas associam-se a complicações graves, por vezes fatais.<sup>6</sup>

A etiologia da pré-eclâmpsia ainda não está esclarecida, mas há cada vez mais evidência de que o quadro clínico é consequente a alterações no processo de invasão trofoblástica. Estas alterações cursam com diminuição do fluxo uteroplacentário resultando num aumento local da produção de citocinas pró-inflamatórias, fatores antiangiogénicos e outros tóxicos, que atingem a circulação materna e provocam lesão endotelial,

inflamação sistémica e vasoconstrição.<sup>7,8</sup> Existem várias teorias que tentam explicar as alterações placentárias iniciais, contudo, o mais provável é haver uma interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos que culminam numa placentação anómala.<sup>7,8</sup>

Concomitantemente às descobertas fisiopatológicas subjacentes, os critérios de diagnóstico de pré-eclâmpsia têm sido revistos, assim como têm surgido novos métodos de rastreio que visam a profilaxia e a deteção mais precoce, permitindo uma intervenção mais atempada e dirigida.

O Síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*) é uma entidade que, como a designação indica, cursa com hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia.<sup>4</sup> Ocorre em aproximadamente 0,5% a 0,9% de todas as grávidas e em 10 a 20% daquelas complicadas por pré-eclâmpsia grave, estando associada a maior morbimortalidade quando comparada com a população geral ou com grávidas com pré-eclâmpsia isolada.<sup>9-11</sup> Esta entidade clínica é considerada pela maioria dos autores uma forma de pré-eclâmpsia grave, no entanto, alguns estudos concluem que nem todas as grávidas com este síndrome cumprem os critérios diagnósticos de pré-eclâmpsia.<sup>12</sup> Relativamente à fisiopatologia, esta doença é semelhante à pré-eclâmpsia, contudo, está associada a alterações mais complexas do desenvolvimento placentário. Estas alterações acarretam uma disfunção orgânica mais acentuada, com ativação da cascata da coagulação e do complemento, resposta inflamatória mais acentuada e destruição tecidual intensa, podendo cursar, por exemplo, com necrose hepática.<sup>13,14</sup>

Devido ao forte impacto clínico negativo das doenças hipertensivas próprias da gravidez, nomeadamente a pré-eclâmpsia/eclâmpsia e o síndrome de HELLP,

1. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

2. Ana Reynolds, Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde. Porto. Portugal. Centro de Simulação Médica do Porto. Porto. Portugal.

3. Luís Guedes-Martins, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. Centro de Medicina Fetal – Medicina Fetal Porto, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

4. Patricia Silva, Hospital Dr. Nélio Mendonça. Funchal. Portugal.

e aos recentes avanços no conhecimento da fisiopatologia subjacente a estas condições, torna-se imperativo revisitar as orientações clínicas existentes. O objetivo deste trabalho é avaliar a concordância de médicos especialistas em obstetrícia relativamente às orientações clínicas na pré-eclâmpsia/eclâmpsia e síndrome de HELLP, publicadas por instituições nacionais e organismos internacionais.

## MÉTODOS

A metodologia usada na análise comparativa das orientações clínicas incluídas foi adaptada de uma análise comparativa sobre a conduta no parto pré-termo.<sup>15</sup> Foi realizada a pesquisa digital e no acervo bibliográfico do Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (novembro de 2020), das orientações de atuação clínica mais recentes nas “Doenças Hipertensivas da Gravidez”, “Pré-Eclâmpsia” e “Síndrome de HELLP” (protocolos), publicadas por instituições hospitalares nacionais. Obtiveram-se protocolos de três instituições: i) *Maternidade Alfredo da Costa, Lisboa*, de 2011 e de 2017; ii) *Hospital São João, Porto*, de 2014; e iii) *Hospital de Santa Maria, Lisboa*, de 2016.<sup>16-18</sup> Sendo os Hospitais de São João e o de Santa Maria tendencialmente sobreponíveis quanto à estrutura e recursos, optou-se por incluir nesta análise o protocolo da Maternidade Alfredo da Costa (MAC) de 2011 para controlo.

As orientações clínicas internacionais (*guidelines*) foram pesquisadas nos *websites* oficiais das entidades de referência em obstetrícia (ACOG, FIGO, ISSHP, NICE, RCOG, SOMANZ, SOGC, WHO). Selecionaram-se *guidelines* publicadas após 1 de janeiro de 2018, excluindo aquelas, bem como recomendações específicas, provenientes de países em desenvolvimento. Foram incluídas quatro *guidelines*: i) “*ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia*”; ii) “*The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre eclampsia: A pragmatic guide for first trimester screening and prevention*”; iii) “*The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice*”; e iv) “*Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE guideline 133)*”.<sup>19-22</sup>

Atendendo à diversidade das orientações incluídas, estabelecemos categorias de acordo com secções comuns descritas. Deste modo, foram definidas quatro categorias: i) Diagnóstico da pré-eclâmpsia; ii) Critérios de gravidade da pré-eclâmpsia; iii) Diagnóstico do síndrome de HELLP; iv) Gestão da doente com pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou síndrome de HELLP. A última categoria foi dividida em cinco subcategorias: iv1) Critérios de internamento; iv2) Orientação terapêutica na hipertensão; iv3) Terminação da gravidez na pré-eclâmpsia; iv4) Profilaxia da eclâmpsia; iv5) Orientação no síndrome de HELLP. Os protocolos do Hospital de São João (HSJ) e Hospital de Santa Maria (HSM), assim como as *guidelines* da NICE e da ACOG, incluíram recomendações para as oito categorias (ver Quadro I). A *guideline* do ISSHP tem recomendações para sete e a da FIGO para três. Dada a sobreposição das recomendações da FIGO com as da ISSHP, estas duas *guidelines* foram analisadas em conjunto nestas três categorias. Foram excluídas da análise as orientações de prevenção e rastreio da pré-eclâmpsia por não estarem descritas nos protocolos incluídos, apesar de referidas nas *guidelines*. O protocolo do HSJ apenas refere o uso de AAS em grávidas com antecedentes HTA/pré-eclâmpsia. As recomendações para maturação pulmonar fetal também foram retiradas, pois a maioria fazia referência a uma orientação distinta.

Solicitámos a colaboração de três médicos especialistas em Ginecologia e Obstetrícia que não exerciam atividade clínica em nenhum dos centros dos protocolos incluídos e que acumulavam 11, 14 e 15 anos de experiência clínica. Todos trabalham em hospitais de apoio perinatal diferenciado, em regiões diferentes do país, e exercem atividade obstétrica de urgência. Dois dedicam-se mais à área materno-fetal e o outro mais à de Ginecologia.

As *guidelines* foram traduzidas e todas as orientações foram anonimizadas, uniformizadas e aleatorizadas. Retirámos de cada uma das orientações as recomendações relativas às oito categorias definidas. Se uma orientação não tivesse informação relativa a uma das categorias era excluída dessa mesma categoria. Em cada uma delas, cada orientação foi comparada individualmente com as restantes, independentemente da sua origem (nacional/internacional), designando-se estas comparações de “ensaios” (exemplo: ensaio 1:

QUADRO I. CATEGORIAS CLÍNICAS DEFINIDAS DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES NACIONAIS (PROTOCOLOS) E INTERNACIONAIS (GUIDELINES).

Definição da Pré-Eclâmpsia	PROTOCOLOS			GUIDELINES	
	HSJ	HSM	ISSHP ( <i>sobreponível a FIGO</i> )	NICE	ACOG
<p>Elevação da pressão arterial (PA &gt; 140/90 mmHg) associada a <b>proteinúria</b> (&gt;300g/24h) que ocorre depois das 20 semanas em mulheres previamente normotensas.</p>	<p><b>Pré-Eclâmpsia:</b> PA <math>\geq</math> 140/90 mmHg em duas medições separadas por 6h após a 20.ª semana de gestação em grávida normotensa previamente à gravidez, com <b>um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Proteinúria:</b> <math>\geq</math> 0,3 g de proteínas na urina de 24 h ou <b>rácio proteína: creatinina</b> <math>\geq</math> 0,3);</li> <li>• <b>outros sinais/sintomas de disfunção de órgão-alvo associados.</b></li> </ul>	<p><b>Pré-Eclâmpsia:</b> <b>Hipertensão Gestacional (hipertensão [PAS <math>\geq</math> 140 mmHg e/ou PAD <math>\geq</math> 90mmHg] em mais do que uma medição ao longo de algumas horas e <b>um ou mais dos seguintes critérios</b>, de novo após as 20 semanas de gestação:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Proteinúria:</b> <b>rácio proteínas:creatinina</b> na urina <math>\geq</math> 30 mg/mmol ou <b>rácio albumina:creatinina</b> <math>\geq</math> 8 mg/mmol ou <b>tira-teste</b> com proteinúria &gt;1 g/l (2+);</li> <li>• <b>Disfunção de órgão-alvo na mãe:</b></li> <li>- <b>Rim:</b> Insuficiência renal com creatinina <math>\geq</math> 90 <math>\mu</math>mol/l ou <math>\geq</math> 1.02 mg/100 ml;</li> <li>- <b>Fígado:</b> (ALT ou AST &gt; 40U/l, com ou sem dor abdominal no QSD ou no epigastro);</li> <li>- <b>Cérebro:</b> alterações neurológicas (eclâmpsia, clónus alteração do estado de consciência, cefaleias severas, AVC, escotomas visuais persistentes, cegueira);</li> <li>- <b>Sangue:</b> trombocitopenia (contagem de plaquetas &lt; 150.000 <math>\mu</math>l), coagulação intravascular disseminada ou hemólise;</li> </ul>	<p><b>Pré-Eclâmpsia:</b> PAS <math>\geq</math> 140 mmHg ou PAD <math>\geq</math> 90 mmHg, em duas medições com intervalo de pelo menos 4 h, numa mulher previamente normotensa, depois das 20 semanas de gestação ou PAS <math>\geq</math> 160 mmHg ou PAD <math>\geq</math> 110mmHg, em duas medições com intervalo de poucos minutos, com <b>um dos seguintes critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Proteinúria:</b> <math>\geq</math> 300 mg de proteínas na urina de 24 h (ou esta quantidade extrapolada a partir de várias colheitas de tempos contados) ou <b>rácio proteína:creatinina</b> <math>\geq</math> 0,3 mg/dl ou 2+ em tira-teste de urina se outros métodos não estiverem disponíveis);</li> <li>• <b>Aparecimento de novo de um dos seguintes:</b></li> <li>- Insuficiência renal (concentração de creatinina sérica &gt; 1.1 mg/dl ou duplicação do valor normal na ausência de outras doenças</li> </ul>		

(continua)

PROTÓCOLOS		GUIDELINES			
		HSJ	HSM	ISSHP	NICE
				de consciência, cefaleias severas, AVC, escotomas visuais persistentes, cegueira); - <b>Sangue:</b> trombocitopenia (contagem de plaquetas < 150.000 µl), coagulação intravascular disseminada ou hemólise. • <b>Disfunção uteroplacentária:</b> restrição do crescimento fetal, Doppler da artéria umbilical anormal ou morte fetal.	renais); - Função hepática alterada (sangue com doseamento de transaminases 2x superior ao normal); - Cefaleias sem resposta a medicação e sem outros diagnósticos alternativos ou sintomas visuais; - Trombocitopenia (plaquetas < 100.000x10 <sup>9</sup> /l); - Edema pulmonar.
<b>Crítérios de Gravidade da Pré-Eclâmpsia</b>	<b>Pré-Eclâmpsia grave – pelo menos um dos seguintes critérios:</b> • TAS ≥ 160 mmHg e/ou TAD ≥ 110 mmHg • TAS 140-159 mmHg e/ou TAD 90-109 mmHg + 1 dos seguintes critérios: - Proteínúria > 3 g/24 h; - Creatinina sérica > 1,2 mg/dl ou clearance de creatinina < 60 ml/min; - Oligúria (débito urinário < 500 ml/24 h); - Edema pulmonar; - Evidência de hemólise (DHL > 600 UI, esquizócitos no esfregaço	<b>Pré-Eclâmpsia grave: pelo menos um dos seguintes critérios:</b> • PAS ≥ 160 e/ou PAD ≥ 110 mmHg; • Sinais/sintomas de disfunção de órgão-alvo: - Creatinínemia > 1,1 mg/dl ou duplicação do valor pré-existente; - Dispneia, dor retrosternal; - Trombocitopenia (plaquetas < 100.000 mm <sup>3</sup> ); - Elevação das enzimas hepáticas com duplicação do valor normal; - Dor abdominal superior/epigástrica;	<b>ISSHP</b> de consciência, cefaleias severas, AVC, escotomas visuais persistentes, cegueira); - <b>Sangue:</b> trombocitopenia (contagem de plaquetas < 150.000 µl), coagulação intravascular disseminada ou hemólise. • <b>Disfunção uteroplacentária:</b> restrição do crescimento fetal, Doppler da artéria umbilical anormal ou morte fetal. <b>(sobreponível a FIGO)</b> Recomendam a não divisão em Pré-Eclâmpsia ligeira e grave na prática clínica.	<b>Disfunção uteroplacentária:</b> restrição do crescimento fetal, Doppler da artéria umbilical com alterações ou morte fetal.	<b>Pré-Eclâmpsia grave: pelo menos um dos seguintes critérios:</b> • PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg em duas medições com intervalo mínimo de 4 h (exceto se iniciada terapêutica anti-hipertensiva antes desse intervalo); • Insuficiência renal (concentração sérica de creatinina > 1.1 mg/dl ou duplicação do valor normal, na ausência de outras doenças renais); • Edema pulmonar;

(continua)

QUADRO I. CATEGORIAS CLÍNICAS DEFINIDAS DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES NACIONAIS (PROTOCOLOS) E INTERNACIONAIS (GUIDELINES). (continuação)

	PROTOCOLOS			GUIDELINES	
	HSJ	HSM	ISSHP	NICE	ACOG
	<p>de sangue periférico);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia (plaquetas <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>);</li> <li>- Disfunção hepatocelular (aumento da TGO, TGP e DHL);</li> <li>- Sintomas sugestivos de envolvimento multiorgânico: cefaleias persistentes, perturbações visuais, epigastralgias, dor no quadrante superior direito, hiperreflexia;</li> <li>- Eclâmpsia;</li> <li>- Restrição do crescimento fetal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas/vômitos;</li> <li>- Alterações visuais ou neurológicas (cefaleia intensa ou persistente, alteração do estado de consciência).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleias severas contínuas ou recorrentes;</li> <li>• Escotomas visuais;</li> <li>• Défice no crescimento fetal;</li> <li>• Achados anormais no Doppler da artéria umbilical.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia (plaquetas <math>&lt; 100.000 \times 10^9/l</math>);</li> <li>• Função hepática alterada (aumento das enzimas hepáticas no sangue duas vezes o limite superior do normal) e dor severa e persistente no QSD ou no epigastro sem resposta à terapêutica e sem outros diagnósticos alternativos;</li> <li>• Cefaleias de novo sem resposta a medicação e sem outros diagnósticos alternativos;</li> <li>• Alterações visuais.</li> </ul>
<b>Definição do Síndrome de HELLP</b>	<p><b>Síndrome de HELLP:</b> caracteriza-se pelo aparecimento de anemia hemolítica microangiopática, disfunção hepática e trombocitopenia; pode ocorrer em grávidas com pré-eclâmpsia e em grávidas normotensas e sem proteinúria.</p> <p><b>Crítérios laboratoriais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hemólise intravascular:</b> esquizócitos no esfregaço de sangue periférico; DHL <math>&gt; 600</math> U/l; Bilirrubina total <math>\geq 1,2</math> mg/dl;</li> </ul>	<p><b>Síndrome de HELLP:</b> pode representar uma doença do espectro das complicações hipertensivas da gravidez ou uma condição independente da mulher grávida ou do pós-parto.</p> <p><b>Caracteriza-se por:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemólise (H): LDH <math>&gt; 600</math> U/l; Bilirrubina total <math>&gt; 1,2</math> mg/dl; presença de esquizócitos;</li> <li>• Aumento das enzimas hepáticas (Elevated Liver 9 enzymes): AST <math>&gt; 70</math> U/l;</li> <li>• Trombocitopenia (Low</li> </ul>	<p><u>(sobrepronível a FIGO)</u></p> <p><b>Síndrome de HELLP:</b> hemólise, enzimas elevadas e trombocitopenia; faz parte da pré-eclâmpsia severa e não é uma doença separada.</p>	<p><b>Síndrome de HELLP:</b> hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas.</p>	<p><b>Síndrome de HELLP:</b> Apresentação clínica de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas; é uma das formas mais severas de pré-eclâmpsia.</p> <p><b>Crítérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH <math>\geq 600</math> U/l;</li> <li>• AST e ALT <math>&gt; 2x</math> o limite superior do normal;</li> <li>• Plaquetas <math>&lt; 100.000 \times 10^9/l</math></li> </ul>

(continua)



		PROTOCOLOS			GUIDELINES	
		HSJ	HSM	ISSHP	NICE	ACOG
		<p>Haptoglobina <math>\leq</math> 20 mg/dl;</p> <p>• <b>Disfunção hepática:</b> AST <math>\geq</math> 70 U/l; bilirrubina indireta aumentada nas formas graves;</p> <p>• <b>Trombocitopenia:</b> <math>&lt;100 \times 10^9/l</math></p> <p><b>Síndrome de HELLP parcial:</b> ausência de algum destes critérios.</p>	<p>Platelets): plaquetas <math>&lt; 100.000 \text{ mm}^3</math>.</p> <p><b>Síndrome de HELLP parcial:</b> ausência de algum destes critérios.</p>			
<b>Crítérios de Internamento</b>		<p><b>Internamento</b> desde o diagnóstico.</p> <p><b>Gravidade:</b> pode ser dividida em 3 classes, segundo a classificação de Mississippi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe 1: plaquetas <math>\leq 50 \times 10^9/l</math>;</li> <li>• Classe 2: plaquetas entre <math>50 - 100 \times 10^9/l</math>;</li> <li>• Classe 3: plaquetas entre <math>100 - 150 \times 10^9/l</math>.</li> </ul>	<p>• <b>Ambulatório:</b> se tiver uma pré-eclâmpsia sem critérios de gravidade, assintomática, com PA controlada (<math>&lt; 150/100 \text{ mmHg}</math>) e sem disfunção de órgão-alvo.</p> <p>• <b>Internamento:</b> todas as outras situações.</p>	<p>• <b>Ambulatório:</b> grávidas com condição estável e com capacidade para detetarem alterações e para monitorizarem a pressão arterial.</p> <p>• <b>Internamento:</b> todas as outras situações.</p>	<p><b>Internamento</b> se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS <math>\geq 160 \text{ mmHg}</math> de forma sustentada;</li> <li>• Alterações laboratoriais dos biomarcadores ou dos parâmetros hematológicos tais como o aparecimento de novo e persistente de: - Aumento da creatinina (<math>\geq 90 \mu\text{mol/l}</math> ou <math>\geq 1 \text{ mg/100 ml}</math>);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ambulatório:</b> grávidas sem critérios de gravidade.</li> <li>• <b>Internamento:</b> grávidas com critérios de gravidade ou com suspeita de não aderirem à monitorização frequente.</li> </ul>

(continua)

QUADRO I. CATEGORIAS CLÍNICAS DEFINIDAS DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES NACIONAIS (PROTOCOLOS) E INTERNACIONAIS (GUIDELINES). (continuação)

	PROTOCOLOS			GUIDELINES	
	HSJ	HSM	ISSHP	NICE	ACOG
<p><b>Orientação Terapêutica na Hipertensão</b></p> <p>PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-109mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem indicação para terapêutica anti-hipertensiva.</li> </ul> <p>PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar tratamento <b>agudo</b> com <b>nifedipina</b> (10 mg oral, repetir se necessário ao fim de 45 min) ou</li> </ul>	<p>PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-109 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem indicação para terapêutica anti-hipertensiva.</li> </ul> <p>PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar tratamento em escada, com administração da dose seguinte a intervalos de 10 min se PA não</li> </ul>	<p>PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-109 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar tratamento se PA persistir nestes valores: 1.ª linha – <b>metildopa</b>, <b>labetalol</b>, <b>oxprenolol</b> ou <b>nifedipina</b>; 2.ª linha – <b>hidralazina</b>; 3.ª linha – <b>prazosina</b>.</li> <li><b>Objetivo:</b> PAS &lt; 160 mmHg e PAD</li> </ul>	<p>- Aumento da ALT (≥ 70 IU/l, ou duas vezes maior que o limite superior do normal);</p> <p>- Diminuição na contagem de plaquetas (≤ 150,000/μl).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinais de eclâmpsia iminente;</li> <li>Sinais de edema pulmonar iminente;</li> <li>Outros sinais de pré-eclâmpsia severa;</li> <li>Comprometimento fetal;</li> <li>Outros sinais clínicos de gravidade;</li> <li>Indicação por escalas validadas de predição de risco de eventos adversos na pré-eclâmpsia, como as escalas <b>fullpiers</b> (durante toda a gravidez) ou <b>PREP-S</b> (até às 34 semanas).</li> </ul>	<p>PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-109 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem indicação para terapêutica anti-hipertensiva.</li> </ul> <p>PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar se PAS ≥ 160 mmHg e/ou PAD ≥ 110 mmHg</li> </ul>	

(continua)



**QUADRO I. CATEGORIAS CLÍNICAS DEFINIDAS DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES NACIONAIS (PROTOCOLOS) E INTERNACIONAIS (GUIDELINES). (continuação)**

	PROTOCOLOS			GUIDELINES	
	HSJ	HSM	ISSHP	NICE	ACOG
	<p><b>labetalol</b> (10 mg EV em 2 min, duplicar dose a cada 10 min com máximo de 80 mg);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instituir tratamento de <b>manutenção</b> após 2 tratamentos agudos, com um dos seguintes fármacos:</li> </ul> <p><b>nifedipina</b> (30-60 mg oral de ação prolongada, máximo 120 mg/d) ou <b>propranolol</b> (40-320 mg/dia, oral 2x/dia) ou <b>metoprolol</b> (50-200 mg/dia, oral 2x/dia) ou <b>metildopa</b> (250 mg oral 2 a 3/d);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Objetivo:</b> PAS &lt; 160 mmHg e PAD entre 90-100 mmHg.</li> </ul>	<p>diminuir: <b>labetalol</b> 20 mg EV em bólus em 2 min --&gt; <b>labetalol</b> 40 mg EV em bólus em 2 min --&gt; <b>labetalol</b> 80 mg EV em bólus em 2 min --&gt; <b>hidralazina</b> 10 mg EV em bólus 2 min --&gt; UCI e contactar anestesia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Objetivo:</b> manter PAS 140-155 mmHg e PAD 90-110 mmHg.</li> </ul>	<p>= 85 m mmHg: suspender tratamento se PAD &lt; 80 mmHg.</p> <p><b>PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar tratamento <b>urgente</b> com <b>nifedipina</b> oral, <b>labetalol</b> EV ou <b>hidralazina</b>:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>nifedipina</b> 10 mg, oral --&gt; após 45min se PA elevada repetir dose de 10 mg --&gt; após 45 min se PA elevada iniciar <b>hidralazina</b> 5 mg em bólus EV --&gt; após 20 min se PA elevada repetir bólus de hidralazina --&gt; após 40 min se PA elevada repetir o bólus de hidralazina --&gt; se persistir iniciar perfusão contínua de hidralazina.</li> </ul> </li> </ul>	<p>≥ <b>110 mmHg</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar tratamento <b>imediatamente</b> com <b>labetalol</b> (oral ou EV) ou <b>nifedipina</b> oral ou <b>hidralazina</b> EV.</li> </ul>	<p>persistente após 15min;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar <b>tratamento urgente</b> (em 30-60 min) com um dos seguintes fármacos/esquemas:</li> </ul> <p><b>labetalol</b> (10-20 mg EV + 20-80 mg a cada 10-30 min até um máximo de 300 mg <b>ou</b> perfusão contínua de 1-2 mg/min EV <b>ou</b> 200 mg via oral a cada 12 h aumentando, se necessário, até 800 mg a cada 8-12 h e adição de nifedipina oral);</p> <p><b>hidralazina</b> (5 mg EV ou IM + 5-10 mg EV a cada 20-40 minutos até um máximo de 20 mg);</p> <p><b>nifedipina</b> (10-20 mg oral, repetir, se necessário, a cada 20 min (dose máxima de 180 mg/dia), seguido de 10-20 mg a cada 2-6 h.</p>
<p><b>Terminação da Gravidez na Pré-Eclâmpsia</b></p>	<p><u>Quando terminar a gravidez?</u></p> <p>1. Pré-eclâmpsia ligeira se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; <b>36 semanas</b></li> </ul> <p>• <b>Agravamento da condição materna e aparecimento de sinais de alarme</b></p>	<p><u>Quando terminar a gravidez?</u></p> <p>1. Pré-eclâmpsia ligeira se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ <b>37 semanas</b></li> </ul> <p>2. Pré-eclâmpsia grave se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ <b>34 semanas</b></li> <li>• <b>24 - 33 semanas</b> e um</li> </ul>	<p><u>Quando terminar a gravidez?</u></p> <p>• ≥ <b>37 semanas</b></p> <p>• &lt; <b>37 semanas</b> e <b>desenvolvimento de algum dos seguintes:</b></p> <p>- Episódios repetidos de hipertensão severa apesar</p>	<p><u>Quando terminar a gravidez?</u></p> <p>1. Pré-eclâmpsia ligeira se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ <b>37 semanas</b></li> <li>• &lt; <b>37 semanas</b> se um destes critérios de pré-eclâmpsia grave (podem ser considerados outros critérios não listados);</li> </ul> <p>2. Pré-eclâmpsia grave se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ <b>34 semanas</b></li> <li>• &lt; <b>34 semanas</b> e um dos</li> </ul>	

(continua)

**QUADRO I. CATEGORIAS CLÍNICAS DEFINIDAS DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES NACIONAIS (PROTOCOLOS) E INTERNACIONAIS (GUIDELINES). (continuação)**

PROTOCOLOS		GUIDELINES		
HSJ	HSM	ISSHP	NICE	ACOG
<p>2. Pré-eclâmpsia grave se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; <b>34 semanas</b></li> <li>• 25 – 34 semanas e:</li> <li>- <b>sinais e sintomas de eclâmpsia iminente persistentes</b>, mesmo após avaliação inicial e instituição de terapêutica;</li> <li>- <b>manutenção da situação grave</b> apesar da terapêutica ou descompensação sem motivo aparente;</li> <li>- <b>resultados patológicos na avaliação do bem-estar fetal</b> (ecografia, cardiocotografia - perfil biofísico - e hemodinâmica fetal - Doppler umbilical e cerebral).</li> <li>• &lt; <b>25 semanas</b></li> </ul>	<p><b>dos seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- instabilidade hemodinâmica;</li> <li>- estado fetal não tranquilizador (cardiocotografia, avaliação ecográfica);</li> <li>- HTA persistente apesar da terapêutica;</li> <li>- sintomas neurológicos apesar do sulfato de magnésio;</li> <li>- eclâmpsia;</li> <li>- síndrome de HELLP;</li> <li>- edema pulmonar;</li> <li>- insuficiência renal com elevação da creatinina sérica (1 mg/dl acima do valor basal) e/ou oligúria que não responde a hidratação com 2 bólus de 500 ml de soro fisiológico;</li> <li>- alterações laboratoriais (elevação das enzimas hepáticas em 6 a 12 h, com duplicação do valor normal; trombocitopenia progressiva &lt; 100.000; coagulopatia na ausência de outra causa);</li> <li>• &lt; <b>24 semanas</b> – aconselhamento informado da grávida sobre possível interrupção.</li> </ul>	<p>tratamento de manutenção com 3 classes de anti-hipertensores;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapacidade de controlar a pressão arterial materna, mesmo usando 3 classes ou mais de anti-hipertensores nas doses apropriadas;</li> <li>- Trombocitopenia progressiva;</li> <li>- Testes enzimáticos hepáticos ou renais (nível de creatinina) alterados progressivamente;</li> <li>- Hemólise progressiva;</li> <li>- Edema pulmonar;</li> <li>- Alterações neurológicas como cefaleia severa refratária, escotomas visuais repetidos ou convulsões (eclâmpsia);</li> <li>- Oximetria de pulso materna &lt; 90%;</li> <li>- Descolamento da placenta;</li> <li>- Fluxo tele-diafólico invertido no Doppler d artéria umbilical;</li> <li>- Estado fetal não tranquilizador;</li> <li>- Morte fetal.</li> <li>• &lt; <b>24 semanas:</b> ponderar a interrupção da gravidez.</li> </ul>	<p>a decisão deve ser tomada em equipa - obstetra, anestesista e neonatologista);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incapacidade em controlar a pressão arterial materna, apesar de tratamento com 3 ou mais classes de anti-hipertensores em doses apropriadas;</li> <li>- deterioração progressiva da função hepática, renal, hemólise e da contagem de plaquetas;</li> <li>- oximetria de pulso materno &lt;90%;</li> <li>- sintomas neurológicos como cefaleia severa refratária, escotomas visuais repetidos ou eclâmpsia;</li> <li>- descolamento da placenta;</li> <li>- fluxo tele-diafólico invertido no Doppler da artéria umbilical, cardiocotografia não tranquilizadora ou morte fetal.</li> </ul>	<p><b>seguintes fatores maternos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA severa não controlada (PAS <math>\geq</math> 160 mmHg ou PAD <math>\geq</math> 100 mmHg persistentes e que não respondem a medicamentos anti-hipertensores);</li> <li>- cefaleias persistentes e refratárias ao tratamento;</li> <li>- dor epigástrica ou do QSD que não responde a analgésicos;</li> <li>- distúrbios visuais, défices motores ou alterações sensitivas;</li> <li>- AVC;</li> <li>- EAM;</li> <li>- síndrome de HELLP;</li> <li>- disfunção renal de novo ou a agravar (creatinina sérica &gt; 1,1mg/dL ou duas vezes o valor basal);</li> <li>- edema pulmonar;</li> <li>- eclâmpsia;</li> <li>- suspeita de descolamento prematuro da placenta ou hemorragia vaginal na ausência de placenta prévia.</li> <li>• &lt; <b>34 semanas e um dos seguintes fatores fetais:</b></li> </ul>

(continua)

	GUIDELINES			
	PROTOCOLOS	ISSHP	NICE	ACOG
	HSJ	HSM		
<b>Prevenção da Eclâmpsia</b>	<p><b>Quando?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-eclâmpsia grave com eclâmpsia iminente: manter até 24 h pós-parto;</li> <li>• Pré-eclâmpsia grave com HTA refratária, hiperreflexia ou dificuldade em restabelecer a diurese após o parto: manter até 48h pós-parto;</li> <li>• Eclâmpsia: manter até 24 h pós-parto ou 24 h após última convulsão.</li> </ul> <p><b>Como?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfato de magnésio (dose de carga 4 g EV em 20 min e dose de manutenção com perfusão</li> </ul>	<p><b>Quando?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-eclâmpsia ligeira: iniciar no parto e manter até 12h pós-parto;</li> <li>• Pré-eclâmpsia grave: iniciar de imediato; se opção por não terminar a gravidez, e houver indicação pela prematuridade, manter até terminar o esquema de estimulação da maturidade pulmonar fetal; se a opção for por terminar a gravidez, deve ser administrado durante o trabalho de parto e até 48 pós-parto;</li> <li>• Eclâmpsia: iniciar após estabilização da grávida e até 48h pós-parto.</li> </ul>	<p><b>Quando?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-eclâmpsia com hipertensão severa e proteinúria ou com sinais de eclâmpsia iminente, como cefaleias severas, escotomas visuais repetidos ou clônus: manter até 24 h pós-parto;</li> <li>• Eclâmpsia: manter até 24 h pós-parto.</li> </ul> <p><b>Como?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfato de magnésio (dose de carga com 4 g EV em 20 minutos e dose de manutenção com perfusão EV a 1 g/h ou dose de carga de 14 g IM 14 g EV e 5 g em</li> </ul>	<p>- sinais de sofrimento fetal;</p> <p>- morte fetal;</p> <p>- feto com reduzida esperança de vida por anomalia letal ou prematuridade extrema;</p> <p>- fluxo tele-diastólico invertido na artéria umbilical de forma sustentada;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 34 semanas e deterioração do estado fetal ou da mãe</li> </ul> <p><b>Quando?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-eclâmpsia ligeira, se indicação por critérios individuais: iniciar no início do trabalho de parto ou antes da cesariana começar e manter até 24 h pós-parto;</li> <li>• Pré-eclâmpsia grave: iniciar no início do trabalho de parto ou iniciar antes da cesariana e manter até 24 h pós-parto.</li> <li>• Eclâmpsia: iniciar após estabilização da grávida;</li> </ul> <p><b>Como?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfato de magnésio (dose de carga com 4-6 g EV em 20-30 minutos e</li> </ul>

(continua)

**QUADRO I. CATEGORIAS CLÍNICAS DEFINIDAS DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES NACIONAIS (PROTOCOLOS) E INTERNACIONAIS (GUIDELINES). (continuação)**

	PROTOCOLOS		GUIDELINES	
	HSJ	HSM	ISSHP	NICE
	<p>EV a 2-3 g/h);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Se contraindicação/ refratariedade</b> para magnésio usar diazepam.</li> </ul>	<p><b>Como?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sulfato de magnésio</b> (dose inicial de 4 g EV em 20 min e dose de manutenção com perfusão EV a 1-2 g/h);</li> <li>• Não referem outros medicamentos.</li> </ul>	<p>cada nádega) e dose de manutenção de 5 g numa nádega de 4 h em 4 h);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não referem outros medicamentos.</li> </ul>	<p>dose de manutenção com perfusão EV a 1-2 g/h ou dose de carga de 5 g IM em cada nádega e dose de manutenção de 5 g numa nádega de 4 h em 4 h);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Se contraindicação ou grávida com tratamento antiepilético:</b> diazepam ou outras benzodiazepinas ou fenitoína.</li> </ul>
<p><b>Orientação no Síndrome de HELLP</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar <b>ecografia do andar superior do abdômen</b> ou TAC abdominal se epigastralgia/ dor subcostal direita;</li> <li>Avaliação clínica e laboratorial idêntica à pré-eclâmpsia;</li> <li>• <b>Profílixia de convulsões;</b></li> <li>• <b>Tratamento da HTA</b> idêntica à pré-eclâmpsia;</li> <li>• Considerar <b>transfusão de sangue ou derivados</b> se: plaquetas <math>&lt;20 \times 10^9/l</math>, sinais de alteração da coagulação (hemorragia espontânea, equimoses); plaquetas <math>&lt;40 \times 10^9/l</math> e indicação para cesariana, anemia grave ou coagulopatia grave/ sintomática;</li> <li>• Ponderar <b>corticoterapia</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar <b>ecografia ou TAC</b> se suspeita de hematoma/rotura hepática (dor epigástrica, dor referida ao ombro, náuseas, vômitos e trombocitopenia);</li> <li>Avaliação clínica e laboratorial idêntica à pré-eclâmpsia;</li> <li>• <b>Profílixia de convulsões;</b></li> <li>• <b>Tratamento da HTA,</b> idêntica à pré-eclâmpsia;</li> <li>• Considerar <b>transfusão de sangue/plaquetas</b> antes ou após o parto se: discrasia hemorrágica (também se pode optar por <b>plasma fresco congelado</b>) ou quando plaquetas <math>&lt;20.000/mm^3</math>;</li> <li>• A administração de <b>corticoterapia não está</b></li> </ul>	<p>–</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Não está recomendado o uso de corticoides</b> no tratamento desta síndrome.</li> <li>• Não é dada orientação relativamente à terminação da gravidez nem a outros tratamentos.</li> </ul>

(continua)

**QUADRO I. CATEGORIAS CLÍNICAS DEFINIDAS DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES NACIONAIS (PROTOSCOLOS) E INTERNACIONAIS (GUIDELINES). (continuação)**

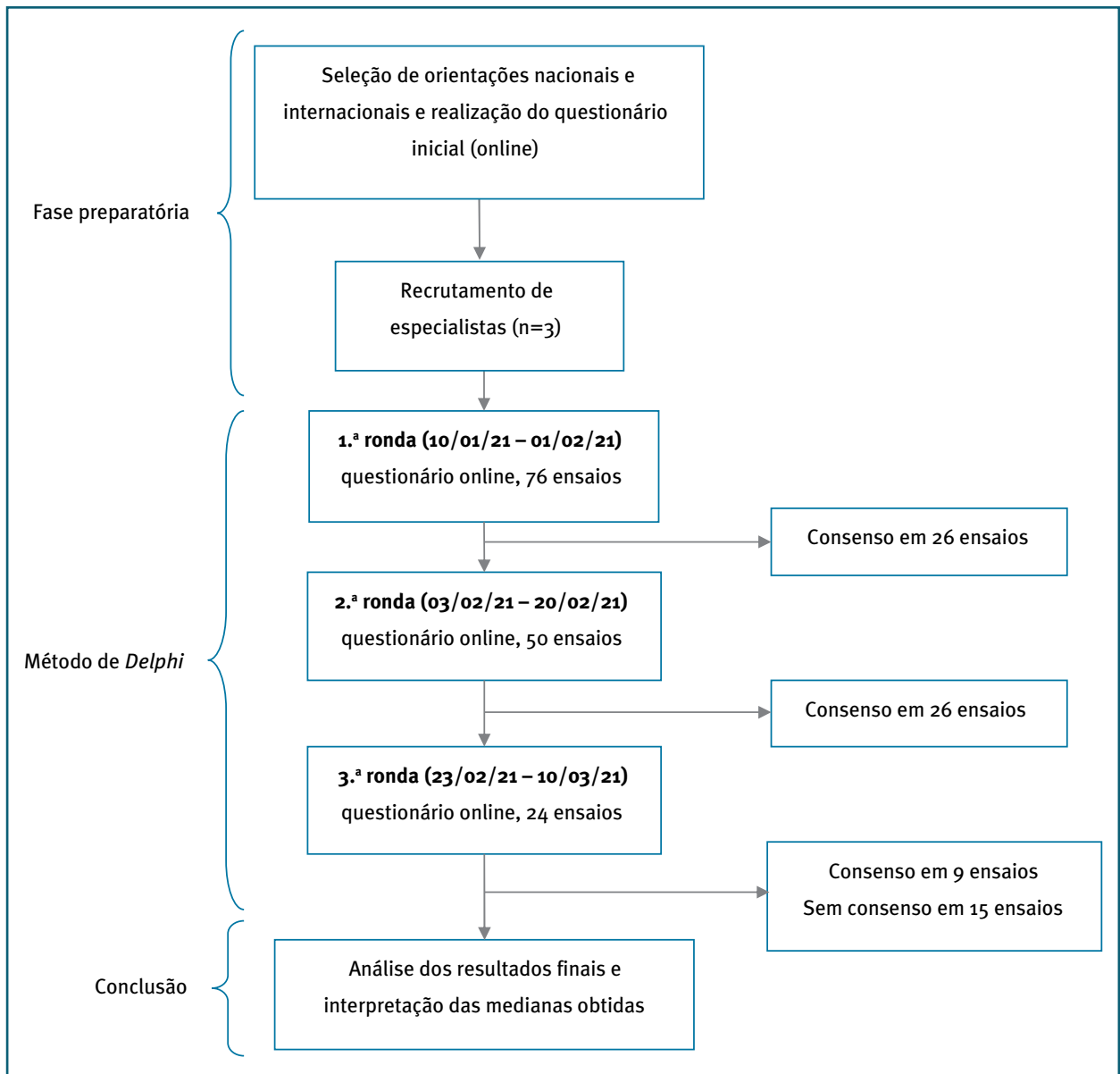
PROTOSCOLOS		GUIDELINES	
HSJ	HSM	ISSHP	NICE
<p>com dexametasona se</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 35 semanas e plaquetas &lt; 80x10<sup>9</sup>/L (4 tomas de 10 mg EV 12/12 h);</li> <li>• Indicação para <b>terminação da gravidez</b>, sobretudo se:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 35 semanas;</li> <li>- &lt; 35 semanas e:</li> </ul> </li> <li>• <b>compromisso fetal ou materno</b></li> <li>• <b>plaquetas &lt; 80x10<sup>9</sup>/L</b> (se possível, ponderar aguardar 48 h para corticoterapia; não adiar terminação da gravidez se ausência de resposta à corticoterapia ou compromisso fetal ou materno).</li> </ul>	<p>indicada;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terminação da gravidez</b>, independentemente da semana de gestação.</li> </ul>		

orientação 1 vs 2; ensaio 2: orientação 1 vs 3; ensaio 3: orientação 2 vs 3).

Para proceder à análise de concordância entre as orientações aplicou-se o método de *Delphi* modificado (Figura 1). O método consistiu na obtenção de consenso através da opinião anónima dos especialistas quanto à comparação das categorias, disponibilizada em questionários eletrónicos que se foram adaptando a sucessivas rondas. Cada ronda consistia num questionário que continha os ensaios comparativos possíveis das oito categorias. O especialista atribuía um índice de concordância a cada um dos ensaios, que variava entre “0” (discordância – diferenças com significado clínico), “0,50” (discordância parcial – diferenças com possível significado clínico) ou “1” (concordância – significado clínico semelhante). No final de cada ronda os especialistas tinham acesso a um resumo das respostas de todos, de forma que cada um fosse confrontado com a classificação dos outros. Na ronda subsequente era dada oportunidade ao especialista para repensar a resposta nas categorias discordantes. Optou-se pelo método modificado, pois existiam vários protocolos publicados relativos à Pré-eclâmpsia e ao Síndrome de HELLP.

Foi considerado consenso quando se verificava unanimidade dos especialistas na atribuição do índice de concordância, independentemente da ronda. Contudo, ficou estabelecido *à priori* que se realizariam no máximo três rondas de questionários. Se entre alguma ronda se obtivesse consenso para determinado ensaio, o mesmo seria excluído dos questionários subsequentes.

Deste modo, a análise prosseguiu em três momentos, entre 10 de janeiro e 10 março de 2021, a intervalos de duas a



**FIGURA 1.** Flowchart da metodologia, incluindo o número de ensaios em cada ronda.

três semanas (Figura 1). Após cada ronda foi calculada a mediana, o mínimo e o máximo dos índices de concordância entre orientações, informação disponibilizada aos especialistas na ronda seguinte. No final do método de *Delphi* obtiveram-se os resultados para cada ensaio, refletindo o índice de consenso dos especialistas ou a mediana dos índices nos casos em que não houve consenso.

Posteriormente, calculámos as medianas destes resultados para cada uma das categorias, de modo a obter va-

lores globais de concordância para cada orientação nacional (protocolo) ou orientação internacional (*guideline*) em comparação com os restantes. Dado o número reduzido de orientações nacionais incluídas, não foi necessário calcular a mediana para cada protocolo comparativamente aos restantes protocolos, pelo que se usou apenas o valor do índice de consenso ou, nos casos de não consenso, da mediana dos índices atribuídos para o ensaio entre os dois protocolos para cada uma das categorias ( $C_{p/p}$ ). Nos



**QUADRO II. ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA ENTRE OS PROTOCOLOS ( $C_{p/p}$ ) E MEDIANAS DOS ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA ENTRE PROTOCOLOS E *GUIDELINES*, INDIVIDUALMENTE ( $M_{p/g}$ ) E GLOBALMENTE ( $MG_{p/g}$ ), PARA CADA CATEGORIA.**

Categorias\Orientações	$C_{p/p}$	$M_{p/g}$ HSJ	$M_{p/g}$ HSM	$MG_{p/g}$
Definição da Pré-Eclâmpsia	0.50	0.50	0.50	0.50
Crítérios de Gravidade da Pré-Eclâmpsia	0.50	0.50	0.50	0.50
Definição do Síndrome de HELLP	0.50	0.50	0.50	0.50
Crítérios de Internamento	0.00	0.00	1.00	0.50
Orientação Terapêutica na Hipertensão	0.50	0.50	0.50	0.50
Terminação da Gravidez na Pré-Eclâmpsia	0.50	0.50	0.50	0.50
Profilaxia da Eclâmpsia	0.50	0.50	0.50	0.50
Orientação no Síndrome de HELLP	0.50	0.00	0.00	0.00

Índices de concordância: “0” (discordância – diferenças com significado clínico), “0,50” (discordância parcial – diferenças com possível significado clínico), “1” (concordância – significado clínico semelhante);

$C_{p/p}$ : resultado do consenso ou, nos casos de não consenso, da mediana dos índices atribuídos por cada especialista em cada ensaio comparativo.

$M_{p/g}$ : mediana de cada protocolo quando comparado com todas as *guidelines*.

$MG_{p/g}$ : mediana geral – mediana de todos os protocolos quando comparados com todas as *guidelines*.

HSJ: Hospital São João; HSM: Hospital Santa Maria.

restantes casos, foi necessário calcular a mediana para cada orientação e para cada categoria, nomeadamente a mediana de cada *guideline* comparativamente às restantes *guidelines* ( $M_{g/g}$ ), a mediana de cada protocolo comparativamente a todas as *guidelines* ( $M_{p/g}$ ) e a mediana de cada *guideline* comparativamente a todos os protocolos ( $M_{g/p}$ ). Para estas últimas três variáveis foram obtidas as medianas das medianas de cada orientação (medianas gerais) para cada categoria: a mediana de todas as *guidelines* quando comparadas entre si ( $MG_{g/g}$ ), a mediana de todos os protocolos quando comparados com todas as *guidelines* ( $MG_{p/g}$ ) e a mediana de todas as *guidelines* quando comparadas com todos os protocolos ( $MG_{g/p}$ ).

A percentagem de consenso entre os especialistas para cada ronda foram determinadas. Para a avaliação de fiabilidade inter-especialistas, calculámos a média e a mediana por especialista assim como a proporção de concordância geral inter-especialistas, na primeira ronda do método de *Delphi*. Como referido anteriormente, utilizámos a edição de 2011 do protocolo MAC como controlo. Por este protocolo ser mais antigo que os incluídos antecipa-se maior número de diferenças detetáveis pelos especialistas. Comparou-se cada uma das orientações a este protocolo sendo, desta forma, expostas eventuais variações dependentes da interpre-

tação efetuada pelos especialistas que, por si só, poderão resultar num menor consenso. Estas variações dependentes do entendimento individual do texto, a existirem, podem refletir-se nas comparações em análise.<sup>23</sup> Assim, incluímos as percentagens de consenso das comparações entre este protocolo e as restantes orientações e, para a avaliação da fiabilidade, calculámos a mediana e média por especialista e a proporção de concordância geral inter-especialistas para cada comparação entre o protocolo da MAC e as outras orientações.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos em cada categoria, para cada orientação clínica ( $M_{g/g}$ ,  $M_{p/g}$  e  $M_{g/p}$ ) e globalmente ( $C_{p/p}$ ,  $MG_{g/g}$ ,  $MG_{p/g}$  e  $MG_{g/p}$ ) estão descritos nos Quadros II e III.

Nas categorias “**definição da pré-eclâmpsia**” e “**definição de síndrome de HELLP**” todos os ensaios obtiveram um valor de “0,50”, pelo que as medianas foram também de “0,50”.

Quanto aos “**crítérios de gravidade da pré-eclâmpsia**”, as *guidelines* foram mais discordantes entre si, com uma  $MG_{g/g}$  de “0,25”. A *guideline* do ISSHP foi a mais

**QUADRO III. MEDIANAS DOS ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA DAS *GUIDELINES*, INDIVIDUALMENTE ( $M_{g/g}$  E  $M_{g/p}$ ) E NO GERAL ( $MG_{g/g}$  E  $MG_{g/p}$ ), POR CATEGORIA.**

Categorias\Orientações	$M_{g/g}$	$M_{g/g}$	$M_{g/g}$	$MG_{g/g}$	$M_{g/p}$	$M_{g/p}$	$M_{g/p}$	$MG_{g/p}$
	ISSHP	NICE	ACOG		ISSHP	NICE	ACOG	
Definição da Pré-Eclâmpsia	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50 *	0.50	0.50	0.50
Critérios de Gravidade da Pré-Eclâmpsia	0.00	0.25	0.25	0.25	0.00 *	0.50	0.50	0.50
Definição do Síndrome de HELLP	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50 *	0.50	0.50	0.50
Critérios de Internamento	0.75	0.50	0.75	0.75	0.50	0.25	0.50	0.50
Orientação Terapêutica na Hipertensão	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Terminação da Gravidez na Pré-Eclâmpsia	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Profilaxia da Eclâmpsia	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Orientação no Síndrome de HELLP	–	0.50	0.50	0.50	–	0.00	0.00	0.00

\* valor igual para a *guideline* da FIGO

Índices de concordância: “0” (discordância – diferenças com significado clínico), “0,50” (discordância parcial – diferenças com possível significado clínico), “1” (concordância – significado clínico semelhante)

$M_{g/g}$ : mediana de cada *guideline* quando comparada com as restantes *guidelines*.

$MG_{g/g}$ : mediana geral – mediana de todas as *guidelines* quando comparadas entre si.

$M_{g/p}$ : mediana de cada *guideline* quando comparada com todos os protocolos.

$MG_{g/p}$ : mediana geral – mediana de todas as *guidelines* quando comparadas com todos os protocolos.

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

discordante de todas as orientações, nacionais e internacionais, com  $M_{g/p}$  e  $M_{g/g}$  de “0,00”.

Quanto à “**gestão da doente com pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou síndrome de HELLP**”, na subcategoria “**critérios de internamento**”, os protocolos foram totalmente discordantes ( $C_{p/p}$  de “0,00”), sendo que o protocolo do HSM foi concordante com as *guidelines* ( $M_{p/g}$  de “1,00”) e o do HSJ foi totalmente discordante ( $M_{p/g}$  de “0,00”). As *guidelines* foram mais concordantes entre si ( $MG_{g/g}$  de “0,75”). Nas subcategorias “**orientação na hipertensão**”, “**terminação da gravidez na pré-eclâmpsia**” e “**profilaxia da eclâmpsia**”, todos os resultados foram parcialmente discordantes (medianas de “0,50”). Por último, na subcategoria “**orientação no síndrome de HELLP**”, os protocolos foram parcialmente discordantes entre si (valores de  $C_{p/p}$  de “0,50”) assim como as duas *guidelines* (NICE e ACOG) com recomendações nesta categoria ( $M_{g/g}$  e  $MG_{g/g}$  de “0,50”). Contudo, nesta subcategoria, a análise dos protocolos em relação às *guidelines*, e vice-versa, revelou discordância total ( $M_{p/g}$ ,  $MG_{p/g}$ ,  $M_{g/p}$  e  $MG_{g/p}$  de “0,00”), o que aponta para o facto dos especialistas considerarem a existência de diferenças com significado clínico das orientações nacionais em relação às internacionais.

Os obstetras chegaram a consenso em 80% dos ensaios no final do método de *Delphi* (Tabela 4). O consenso foi de 100% relativamente aos “critérios de gravidade da pré-eclâmpsia” e à “orientação no síndrome de HELLP”. (Quadro IV).

Quando à **fiabilidade inter-especialistas**, a proporção de concordância geral entre os especialistas foi superior nas comparações da orientação da MAC de 2011 com as do HSJ, do ISSHP e da NICE (“0,750”, “0,714” e “0,667”, respetivamente) e inferior nas do HSM e da ACOG (“0,291” e “0,375”, respetivamente). Relativamente à mediana, o mesmo valor foi obtido em todos os especialistas (“0,5”) ao comparar a orientação da MAC de 2011 com as do HSJ, ISSHP e NICE e valores distintos por especialista com as do HSM (entre “0” e “0,75”) e da ACOG (entre “0,25” e “0,75”).

## DISCUSSÃO

Na análise comparativa efetuada através dos índices de concordância dos especialistas verificámos que na esmagadora maioria das recomendações para a grávida com pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome de HELLP

**QUADRO IV. CONSENSO DOS OBSTETRAS POR RONDA DO MÉTODO DE DELPHI (%), CONFRONTANDO AS ORIENTAÇÕES INCLUÍDAS, ENTRE SI, E A ORIENTAÇÃO DA MAC (2011) COM ESTAS, POR CATEGORIA.**

	Orientações incluídas (HSJ, HSM, ISSHP, ACOG, NICE), entre si			MAC versus orientações incluídas		
	% consenso 1. <sup>a</sup> ronda	% consenso 1. <sup>a</sup> +2. <sup>a</sup> rondas	% consenso 1. <sup>a</sup> +2. <sup>a</sup> +3. <sup>a</sup> rondas	% consenso 1. <sup>a</sup> ronda	% consenso 1. <sup>a</sup> +2. <sup>a</sup> rondas	% consenso 1. <sup>a</sup> +2. <sup>a</sup> +3. <sup>a</sup> rondas
Definição da Pré-Eclâmpsia	20%	90%	90%	20%	100%	100%
Crítérios de Gravidade da Pré-Eclâmpsia	20%	40%	100%	20%	20%	80%
Definição do Síndrome de HELLP	60%	70%	80%	0%	100%	100%
Crítérios de Internamento	10%	50%	50%	20%	20%	20%
Orientação Terapêutica na Hipertensão	40%	60%	60%	60%	60%	60%
Terminação da Gravidez na Pré-Eclâmpsia	50%	80%	90%	40%	80%	80%
Profilaxia da Eclâmpsia	10%	80%	80%	60%	80%	80%
Orientação no Síndrome de HELLP	83%	83%	100%	75%	100%	100%
Todas as categorias	34%	68%	80%	36%	69%	77%

existiu uma “discordância parcial, com diferenças com possível significado clínico”, tanto nas orientações nacionais como nas internacionais, entre si, como quando comparamos as nacionais com as internacionais. Esta constatação pode resultar de diferenças na interpretação dos especialistas, da complexidade dos critérios clínicos integrantes em cada categoria, mas, mais relevante, pode alertar para algumas divergências nas recomendações das diferentes orientações clínicas com potencial impacto na morbimortalidade materna, perinatal e neonatal. Algumas destas diferenças podem ainda resultar do hiato temporal da publicação da orientação clínica que, no máximo, atinge os cinco anos.

Na categoria “**definição da pré-eclâmpsia**”, a discordância parcial encontrada relaciona-se com atualizações à definição que foram sendo adotadas recentemente nas *guidelines*. Estes ajustes prendem-se com a exclusão da proteinúria como critério essencial, por si só, ao diagnóstico de pré-eclâmpsia, passando a incluir a existência de disfunção em órgãos-alvo maternos.<sup>24</sup>

Curiosamente, relativamente aos “**critérios de gravidade da pré-eclâmpsia**”, a discordância é mais acentuada entre todas as *guidelines*. Isto ocorre sobretudo pela discordância total da *guideline* do ISSHP quando comparada com as restantes orientações uma vez que a ISSHP assume que a pré-eclâmpsia não deve ser classificada em ligeira ou grave pois a qualquer momento

pode ocorrer uma deterioração súbita do estado materno, independentemente da gravidade.<sup>21</sup>

A “**definição do síndrome de HELLP**” tem-se mantido constante. No entanto, permanece a controvérsia quanto ao assumir esta entidade clínica como uma forma de pré-eclâmpsia grave ou como uma entidade clínica isolada.<sup>12</sup> Na nossa análise, os critérios usados para diagnosticar o síndrome de HELLP foram considerados como de significado clínico parcialmente discordante, que resultarão da inclusão nos protocolos da classificação de *Mississippi*. Esta classificação gradua a gravidade do síndrome e propõe um HELLP parcial na ausência de algum dos critérios definidos. Contrariamente, os critérios incluídos nas *guidelines* não estabelecem distinções ou graus, o que se pode dever ao papel mais generalista destas relativamente aos protocolos. Os últimos assumem uma resposta mais localizada, desenhada à medida dos recursos existentes.

A gestão da doente é um aspeto vital na orientação das doenças hipertensivas da gravidez. Nas subcategorias avaliadas, duas destacam-se pela maior discordância entre as recomendações: “**critérios de internamento**” e “**orientação no síndrome de HELLP**”. Na primeira, o protocolo do HSJ foi totalmente discordante com o protocolo do HSM e com as orientações internacionais. Na “**orientação no síndrome de HELLP**” a análise demonstrou uma discordância total entre cada

**QUADRO V. ÍNDICES\* E PROPORÇÃO DE CONCORDÂNCIA GERAL INTER-ESPECIALISTAS\*\*, OBTIDOS NA COMPARAÇÃO DAS ORIENTAÇÕES INCLUIDAS, ENTRE SI, E DA ORIENTAÇÃO DA MAC (2011) COM CADA UMA DESTAS.**

	MAC versus orientações incluídas																	
	Orientações incluídas (HSJ, HSM, ISSHP, ACOG, NICE), entre si			MAC-HSJ			MAC-ISSHP			MAC-NICE			MAC-HSM			MAC-ACOG		
	E1	E2	E3	E1	E2	E3	E1	E2	E3	E1	E2	E3	E1	E2	E3	E1	E2	E3
Mediana geral dos índices de concordância	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0.75	0.5	0.25	0.75	0.5
Média geral dos índices de concordância	0.296	0.579	0.421	0.438	0.688	0.625	0.286	0.357	0.286	0.313	0.438	0.375	0.188	0.75	0.438	0.25	0.625	0.375
Proporção de concordância geral inter-especialistas	0.539			0.750			0.714			0.667			0.291			0.375		

\*Índice de concordância: "0" (discordância – diferenças com significado clínico), "0,50" (discordância parcial – diferenças com possível significado clínico) ou "1" (concordância – significado clínico semelhante).

\*\*Proporção de concordância geral inter-especialistas: média das proporções de concordância entre dois especialistas, através do número de respostas concordantes entre cada dois especialistas.

E1: especialista 1; E2: especialista 2; E3: especialista 3;  
 HSJ: Hospital São João; MAC: Maternidade Alfredo da Costa; HSM: Hospital Santa Maria; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

orientação nacional quando comparada com todas as *guidelines* e vice-versa. A discordância mais evidente reporta-se ao uso de corticoides no tratamento deste síndrome. O protocolo do HSJ recomenda a corticoterapia enquanto o do HSM e as *guidelines* desaconselham este tratamento. Estudos recentes concluíram que os corticoides parecem não reduzir a morbimortalidade materna.<sup>9,25,26</sup> As discordâncias relativas aos critérios de internamento e à orientação no síndrome de HELLP podem refletir a necessidade de revisão das orientações mais antigas pois as *guidelines* e o protocolo do HSM são muito mais recentes (publicados entre 2016 e 2019) do que o protocolo do HSJ (de 2014). No entanto, relativamente aos critérios de internamento, estas discrepâncias podem expor diferenças organizativas ou nos recursos disponíveis, na resposta às situações clínicas objeto de análise.

As restantes subcategorias no âmbito da gestão do doente, a “**orientação terapêutica na hipertensão**”, a “**terminação da gravidez**” e a “**profilaxia da eclâmpsia**” obtiveram discordância parcial em todas as comparações. Algumas das recomendações são consistentes e estão de acordo com a literatura, como por exemplo a indicação do sulfato de magnésio para profilaxia da eclâmpsia.<sup>27</sup> No entanto, há discordâncias que explicam as

diferenças obtidas, tais como, o valor de pressão arterial para iniciar o tratamento da hipertensão<sup>28,29</sup>, a escolha do fármaco anti-hipertensivo<sup>28-30</sup>, o *timing* da terminação da gravidez na pré-eclâmpsia pré-termo<sup>31-33</sup> e o uso de sulfato de magnésio em grávidas com pré-eclâmpsia ligeira.<sup>34</sup>

Curiosamente, alguns estudos de revisão de *guidelines* (incluindo as desta análise) alertaram para a existência de múltiplas inconsistências entre as recomendações, particularmente na definição de pré-eclâmpsia e da sua gravidade<sup>35</sup>, na farmacoterapia anti-hipertensiva e nos objetivos quanto aos níveis de pressão arterial a atingir na hipertensão<sup>35-37</sup>, no *timing* ideal para a terminação da gravidez<sup>35,36</sup> e na instituição de profilaxia da eclâmpsia com sulfato de magnésio em mulheres com pré-eclâmpsia não grave.<sup>35,37</sup>

O rastreio e a prevenção da pré-eclâmpsia são áreas de estudo relevantes dada a elevada morbimortalidade destas condições e a ineficácia das opções terapêuticas. A ausência desta categoria nos protocolos reflete a necessidade de revisão e atualização dos mesmos. No entanto, compreendemos a prudência na adoção de recomendações com melhor sustentação científica. As mais recentes orientações de prevenção da pré-eclâmpsia recomendam o ácido acetilsalicílico em grávidas com risco aumentado pois reduz significativamente a probabilidade de pré-eclâmpsia pré-termo.<sup>38-42</sup> Contudo, o início da toma durante a gravidez assim como a dosagem ideal deste fármaco ainda são controversos. Tradicionalmente, o rastreio é feito pela avaliação dos fatores de risco maternos, mas ultimamente têm sido avaliados inúmeros marcadores bioquímicos, ecográficos e biofísicos, assim como algoritmos com vários marcadores, tendo-se obtido resultados muito promissores.<sup>43,44</sup> Dadas as controvérsias relativamente ao rastreio e prevenção da pré-eclâmpsia, a ausência da sua inclusão nos protocolos nacionais, a par da complexidade e importância deste assunto, alertamos para a importância em analisar esta categoria isoladamente, em estudo específico.

Apesar dos resultados obtidos irem ao encontro de outros estudos, assumem-se algumas limitações. As orientações incluídas podem não refletir a prática clínica mais recente devido ao hiato temporal das e entre as publicações. Outro aspeto relevante é que as orientações nacionais são protocolos publicados por instituições hospitalares e as orientações internacionais são

*guidelines* para uso generalizado. Isto poderá interferir na adoção de algumas recomendações, podendo resultar em diferenças na interpretação da atuação clínica. Contudo, as instituições incluídas são hospitais de apoio perinatal diferenciado e, deste modo, timoneiras num sistema integrado de referenciação na região de saúde da sua área de influência. Realça-se que foram excluídas todas as recomendações referentes a países em desenvolvimento. Por último, podem ter ocorrido erros de interpretação das recomendações internacionais devido, também, a eventuais dissemelhanças nos meios existentes em Portugal.

A escolha do método de *Delphi* permitiu evitar reuniões presenciais dos especialistas, mantendo a interação indireta através do *feedback* de respostas no final de cada ronda. Contudo, este método não substitui a discussão de grupo que poderia concluir outros resultados, sobretudo nas categorias de menor consenso (“**critérios de internamento**” e “**orientação terapêutica na hipertensão**”). A seleção de especialistas e a escala de avaliação usada no questionário (índice de concordância com três pontuações) são também limitações que podem alterar os resultados. A avaliação da fiabilidade inter-especialistas efetuada expõe algumas diferenças de interpretação de cada especialista, individualmente, que poderão refletir a sua experiência pessoal ou a menor clareza de algumas recomendações, pois estas discrepâncias são mais evidentes quando comparamos a orientação da MAC com a do HSM e a da ACOG. Apesar de não ser estabelecido um número mínimo de especialistas para aplicar o método de *Delphi*, sabe-se que quantos mais, maior a fiabilidade dos resultados e mais ténues são estas diferenças inter-especialistas, pelo que uma análise com um painel mais alargado de especialistas poderia ter outros resultados. Apesar de não haver uma escala de avaliação modelo para os questionários no método de *Delphi*, sabe-se que a fiabilidade poderia aumentar se o índice de concordância tivesse mais opções. Não obstante, o próprio método de *Delphi* colmata algumas destas limitações pelas múltiplas rondas, aumentando a fiabilidade dos resultados, pelo que no final obtém-se uma percentagem de consenso muito superior à primeira ronda.

Em conclusão, os resultados obtidos apontam para a necessidade de rever e/ou avaliar o impacto nos desfechos materno, perinatal e neonatal da orientação no

síndrome de HELLP. Sugere-se a elaboração e publicação de uma orientação nacional uniformizada e atualizada, incluindo especialistas das maternidades existentes no país, para rastreio, prevenção, diagnóstico, referência e gestão da grávida com pré-eclâmpsia/eclâmpsia e síndrome de HELLP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):e323-e333. doi:10.1016/s2214-109x(14)70227-x
- Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res*. 2017;40(3):213-220. doi:10.1038/hr.2016.126
- Póvoa AM, Costa F, Rodrigues T, Patrício B, Cardoso F. Prevalence of hypertension during pregnancy in Portugal. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(3):279-84. doi:10.1080/10641950802000943
- Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(2):301-316. doi:10.1016/j.emc.2019.01.008
- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121:14-24. doi:10.1111/1471-0528.12629
- Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. doi:10.1136/bmj.l2381
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8. doi:10.1186/1471-2393-9-8
- Lisonkova S, Razaz N, Sabr Y, Muraca GM, Boutin A, Mayer C, et al. Maternal risk factors and adverse birth outcomes associated with HELLP syndrome: a population-based study. *BJOG*. 2020;127(10):1189-1198. doi:10.1111/1471-0528.16225
- Maged AM, Elsherief A, Hassan H, Salaheldin D, Omran KA, Almohamady M, et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes among different types of hypertensive disorders associating pregnancy needing intensive care management. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(2):314-321. doi:10.1080/14767058.2018.1491030
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 Pt 1):981-91. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a
- Weiner E, Schreiber L, Grinstein E, Feldstein O, Rymer-Haskell N, Bar J, et al. The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *Placenta*. 2016;47:99-104. doi:10.1016/j.placenta.2016.09.012
- Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(2):117-23. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.09.026
- Alves M, Bernardes J, Reynolds A, Santos R. Protocolos de atuação no parto pré-termo: uma análise comparativa nacional. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 2018;12:106-117.
- Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Pré-eclâmpsia, Síndrome HELLP. Protocolos de atuação da Maternidade Dr Alfredo da Costa (3ª Edição). LIDEL; 2017.
- Montenegro N, Rodrigues T, Ramalho C, Campos DA. Pré-eclâmpsia: vigilância e tratamento, Prevenção e orientação clínica da eclâmpsia, Síndrome de HELLP. Protocolos de medicina mater-fetal (3ª edição). LIDEL; 2014:122-132.
- Barros J, Clode N. Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia/S HELLP. In: Clode N, Calhaz-Jorge C, Graça L, eds. Normas de actuação na urgência de obstetrícia e ginecologia do Hospital de Santa Maria (3ª edição). 2016.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):1. doi:10.1097/aog.0000000000003018
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1:1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
- National Guideline A. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © NICE 2019.; 2019.
- Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Pré-eclâmpsia, Síndrome HELLP. Protocolos de atuação da Maternidade Dr Alfredo da Costa (2ª Edição). LIDEL; 2011:39-48.
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.Aog.0000437382.03963.88
- Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count



(HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:3777-83. doi:10.12659/msm.895220

26. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):Cd008148. doi:10.1002/14651858.CD008148.pub2

27. World Health O. WHO model list of essential medicines, 20th list (March 2017, amended August 2017). 2017. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273826>

28. Wertaschnigg D, Wang R, Reddy M, Costa FDS, Mol BWJ, Rolnik DL. Treatment of severe hypertension during pregnancy: we still do not know what the best option is. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):25-32. doi:10.1080/10641955.2019.1708383

29. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Pharmacotherapy for hypertension in pregnant patients: special considerations. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(8):963-982. doi:10.1080/14656566.2019.1594773

30. Cifková R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(6):384-393. doi:10.1093/ehjcvp/pvz082

31. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):Cd003106. doi:10.1002/14651858.CD003106.pub3

32. Guida JPS, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm Preeclampsia and Timing of Delivery: A Systematic Literature Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(11):622-631. Pré-eclâmpsia pré-termo e o melhor momento para a resolução da gestação: revisão sistemática da literatura. doi:10.1055/s-0037-1604103

33. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, Koopmans C, Boers K, Owens M, et al. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(4):443-453. doi:10.1002/uog.20224

34. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(6):831-42. doi:10.1111/jog.12697

35. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2014;9(12):e113715. doi:10.1371/journal.pone.0113715

36. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):66. doi:10.1007/s11906-020-01082-w

37. Bazzano AN, Green E, Madison A, Barton A, Gillispie V, Bazzano LA. Assessment of the quality and content of national and in-

ternational guidelines on hypertensive disorders of pregnancy using the AGREE II instrument. *BMJ Open.* 2016;6(1):e009189. doi:10.1136/bmjopen-2015-009189

38. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10)doi:10.1002/14651858.CD004659.pub3

39. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-1798. doi:10.1016/s0140-6736(07)60712-0

40. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):695-703. doi:10.7326/m13-2844

41. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121-128.e2. doi:10.1016/j.ajog.2016.10.016

42. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287-293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561

43. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):16-27. doi:10.1002/uog.20117

44. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA - A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):1-11. doi:10.1080/10641955.2019.1682009

#### ARTIGO ELABORADO NO ÂMBITO DO MIMED – UNIDADE CURRICULAR DE DISSERTAÇÃO DA FMUP

1.º autor (estudante): Recolha, análise e discussão dos dados e redação do texto;

2.º autor (orientador): Análise e discussão dos dados, revisão do texto;

3.º e 4.º autores: Colaboração nos trabalhos de produção dos dados e revisão do texto.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores consideram que não existem conflitos de interesse.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Inês Monteiro-Brás

E-mail: mimbras@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3954-4972>

RECEBIDO EM: 25/01/2022

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 30/05/2022