

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E
SAÚDE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-GESTACIONAL E TRAJETÓRIA DE
PRESSÃO ARTERIAL DURANTE A GESTAÇÃO**

ANDRIELE MADRUGA PERES

**Porto Alegre
2023**

Andriele Madruga Peres

**ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-GESTACIONAL E TRAJETÓRIA DE
PRESSÃO ARTERIAL DURANTE A GESTAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Linha de Pesquisa: Alimentação e Nutrição em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Michele Drehmer
Coorientadora: Profa. Dra. Dayana Rodrigues Farias

Porto Alegre
2023

CIP - Catalogação na Publicação

MADRUGA PERES, ANDRIELE
ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-GESTACIONAL E TRAJETÓRIA DE
PRESSÃO ARTERIAL DURANTE A GESTAÇÃO / ANDRIELE
MADRUGA PERES. -- 2023.
71 f.

Orientadora: MICHELE DREHMER.

Coorientadora: DAYANA RODRIGUES FARIAS.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. GRAVIDEZ. 2. PRESSÃO ARTERIAL . 3. ESTADO
NUTRICIONAL . I. DREHMER, MICHELE, orient. II.
RODRIGUES FARIAS, DAYANA, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA:

Prof Dr Álvaro Vigo, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia - UFRGS.

Profª Drª Cláudia Saunders, Programa de Pós-Graduação em Nutrição - UFRJ.

Profª Drª Vera Lúcia Bosa, Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde - UFRGS.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo apoio incondicional sempre, por compreenderem a minha ausência durante esta jornada, por serem o meu porto seguro e meus maiores incentivadores. Eu amo vocês infinitamente.

Aos meus amigos pelo apoio, escuta acolhedora e incentivo, por estarem comigo nos piores e melhores momentos. Em especial à “Conexão”, Ay, Dessa, Nati e Veri, pelo apoio incondicional de sempre, vocês são luz na minha vida.

A minha querida amiga Nati, que foi meu guia no início desta jornada, ouviu com paciência todos os meus desabafos e inseguranças e incentivou-me a encarar esse desafio.

Ao Jean por me acompanhar e apoiar em todo esse processo e ser meu grande incentivador. Muito obrigada por tudo. Eu amo você.

Aos membros do Consórcio Brasileiro de Nutrição Materno Infantil pela acolhida e todos os aprendizados. Vocês contribuíram muito com meu desenvolvimento, interesse e amor pela nutrição materno-infantil.

Às minhas queridas orientadoras, Michele e Dayana, vocês foram incríveis, obrigada pela paciência e por todos os inúmeros aprendizados. Vocês são inspiração para mim.

RESUMO

Introdução: Evidências apontam que valores mais elevados de pressão arterial (PA) durante a gestação, mesmo dentro da normalidade, estão relacionados ao maior risco de desenvolver síndromes hipertensivas na gestação e desfechos fetais e neonatais desfavoráveis, portanto avaliar a associação de fatores modificáveis, como índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, com as trajetórias de PA durante a gestação são necessários, além disso, a relação entre estado nutricional pré-gestacional e trajetória de PA durante a gestação de mulheres normotensas é pouco explorada por estudos brasileiros. **Objetivo:** Avaliar a trajetória de PA durante a gestação em mulheres brasileiras normotensas de acordo com o estado nutricional pré-gestacional. **Métodos:** Trata-se de metanálise com dados individuais dos participantes, a partir de 10 estudos primários, harmonizados pelo Consórcio Brasileiro de Nutrição Materno-Infantil (CONMAI). Foram construídos modelos de regressão linear com efeitos mistos não ajustados e ajustados para estimar a associação entre o IMC pré-gestacional e a variação da PA. Para realizar a comparação entre os valores de PA com a curva de referência, de acordo com IMC pré-gestacional, foram construídos modelos de regressão logística. **Resultados:** Foram incluídas 10.745 mulheres (62.135 observações de PA). Observamos que as trajetórias de PA apresentaram um padrão de declínio desde o início da gestação, com posterior estabilização no segundo trimestre gestacional e ascensão até o final da gestação. As mulheres com sobrepeso e obesidade pré-gestacional apresentaram valores pressóricos mais elevados, quando comparado às mulheres com baixo peso e eutrofia. As mulheres com excesso de peso demonstraram maior chance de apresentar PA acima dos percentis 50, 90 e 97 da curva padrão quando comparadas às gestantes com baixo peso ou eutrofia. **Conclusões:** Mulheres com sobrepeso ou obesidade pré-gestacionais apresentam valores de PA mais elevados durante a gestação e maior chance de serem classificadas acima dos percentis 50, 90 e 97 da curva padrão.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez, pressão arterial, estado nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Evidence suggests that higher blood pressure (BP) values during pregnancy, even within normal levels, are related to an increased risk of developing hypertensive syndromes during pregnancy and unfavorable fetal and neonatal outcomes. Therefore, evaluating the association of modifiable factors, such as pre-gestational body mass index (BMI) with BP trajectories during pregnancy are necessary. Furthermore, evidence about the relationship between pre-gestational nutritional status and BP trajectory during pregnancy in normotensive Brazilian women is scarce. **Objective:** To evaluate the BP trajectory during pregnancy in normotensive Brazilian women according to pre-pregnancy nutritional status. **Methods:** This is a meta-analysis with individual data from participants, including 10 primary studies, harmonized by the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium (CONMAI). Linear regression models with crude and adjusted mixed effects were constructed to estimate the association between pre-pregnancy BMI and BP variation. To compare BP values with the reference curve, according to pre-gestational BMI, logistic regression models were constructed. **Results:** 10,745 women were included (62,135 BP observations). We observed that BP trajectories showed a decline pattern from the beginning of pregnancy, with subsequent stabilization in the second trimester and rise until the end of pregnancy. Women with overweight and pre-gestational obesity had higher blood pressure values when compared to underweight and normal weight women. Overweight women had a higher chance of having BP above the 50th, 90th and 97th percentiles of the standard curve when compared to underweight or normal weight pregnant women. **Conclusions:** Women with pre-pregnancy overweight or obesity have higher BP values during pregnancy and a higher chance of being classified above the 50th, 90th and 97th percentiles of the standard curve.

KEYWORDS: Pregnancy, blood pressure, nutritional status.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	ácido acetilsalicílico
AVC	acidente vascular cerebral
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
GIG	grande para a idade gestacional
IMC	índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PE	pré-eclâmpsia
PIG	pequeno para idade gestacional
PP	pressão do pulso
SHG	síndromes hipertensivas na gestação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO	11
2.1.1 Classificação e definições	11
2.1.2 Fatores de risco	12
2.1.3 Prevalência e associação com a saúde materna e perinatal	14
2.2 TRAJETÓRIA DE PRESSÃO ARTERIAL NA GESTAÇÃO	15
2.3 ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-GESTACIONAL E GANHO DE PESO DURANTE A GESTAÇÃO E OS EFEITOS NA PRESSÃO ARTERIAL	18
2.4 CURVAS DE REFERÊNCIA DE PRESSÃO ARTERIAL NA GESTAÇÃO	21
2.4.1 INTERGROWTH-21st Project	21
3. JUSTIFICATIVA	23
4. OBJETIVOS	23
4.1 GERAL	23
4.2 ESPECÍFICOS	23
REFERÊNCIAS	24
ARTIGO	28
CONSIDERAÇÕES FINAIS	63

1. INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas na gestação (SHG) constituem-se como uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna, além disso, estão associadas a eventos fetais e neonatais adversos, como baixo peso ao nascer e prematuridade (Mol *et al*, 2016; Brown *et al*, 2018). De acordo com o Ministério da Saúde (2022), as SHG podem ser classificadas em: hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (PE) e PE sobreposta à hipertensão crônica, já a HELLP síndrome e eclâmpsia são consideradas agravamentos da PE.

O conhecimento sobre as consequências das SHG para a saúde materna e perinatal está bem fundamentado na literatura, e evidências apontam que valores mais elevados de pressão arterial (PA), mesmo dentro da normalidade, também estão relacionados a desfechos desfavoráveis, entre eles menor peso ao nascer, menores valores de Apgar ao nascer, menor tempo de duração da gestação e nascimento de recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG) (Macdonald-Wallis *et al*, 2014; Wikstrom *et al*, 2016; Ma *et al*, 2021; Gu *et al*, 2022). Recente estudo de coorte realizado na China por Teng *et al* (2021), identificou que gestantes com padrão de pressão arterial sistólica (PAS) alto (> 120 mmHg) apresentaram maior risco de desfechos neonatais desfavoráveis, entre eles parto prematuro, recém-nascido PIG e baixo peso ao nascer. Nesta coorte, as gestantes com trajetórias mais elevadas de PAS apresentaram maiores valores de Índice de massa corporal (IMC), maior média de idade e diagnóstico de doenças (Diabetes Mellitus Gestacional e distúrbios da tireoide).

A relação entre o estado nutricional pré-gestacional e o desenvolvimento de SHG é bem estabelecido, diversas evidências demonstram que a presença de excesso de peso pré-gestacional, ou seja, sobrepeso ou obesidade, está associada ao maior risco de desenvolver SHG, entre elas hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia (Gaillard *et al*, 2011; Santos *et al*, 2019; Li *et al*, 2020; Gong *et al*, 2022). Tratando-se de gestantes normotensas, algumas evidências sugerem que o estado nutricional pré-gestacional também apresenta relação com as trajetórias de PA ao longo da gestação, mesmo sem

diagnóstico de SHG (Gaillard *et al*, 2011; Omaña-Guzmán *et al*, 2021). Entretanto, a relação entre estado nutricional pré-gestacional e trajetória da PA durante a gestação de mulheres normotensas, sem diagnóstico de síndromes hipertensivas, é pouco explorada por estudos brasileiros.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO

2.1.1 Classificação e definições

Existem diversas classificações tratando-se de SHG, o Ministério da Saúde (2022) define, por meio do Manual de Gestação de Alto Risco, a seguinte classificação: hipertensão crônica, hipertensão gestacional, PE e PE sobreposta à hipertensão crônica, já a eclâmpsia e HELLP síndrome são considerados agravamentos da PE. A sigla HELLP é um acrônimo para hemólise (*hemolysis*), elevação de enzimas hepáticas (*elevated liver enzymes*) e plaquetopenia (*low platelets*).

A hipertensão crônica é caracterizada por PAS ≥ 140 e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, com diagnóstico anterior à gestação ou até 20 semanas gestacionais, considerando medidas repetidas. Já o diagnóstico de hipertensão gestacional considera os mesmos valores de referência, entretanto, com diagnóstico após 20 semanas de gravidez em mulher previamente normotensa, sem apresentar proteinúria ou manifestação de outros sinais e/ou sintomas relacionados à PE. A hipertensão gestacional pode evoluir para PE em 10% a 50% dos casos (Ministério da Saúde, 2022).

A pré-eclâmpsia é caracterizada pela presença de hipertensão arterial após 20 semanas gestacionais em mulher previamente normotensa, com a presença de proteinúria significativa ou comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo, como por exemplo trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia, ou de sinais de comprometimento placentário (Ministério da Saúde, 2022). A proteinúria, apesar de não ser necessária para o diagnóstico, está presente em 75% dos casos de PE (Brown *et al*, 2018).

Algumas situações específicas definem o diagnóstico de PE sobreposta à hipertensão arterial crônica, entre elas: o surgimento ou piora de proteinúria já detectada até 20 semanas gestacionais; quando gestantes que já apresentam diagnóstico de hipertensão crônica necessitam de associação de anti-hipertensivos ou aumento das doses terapêuticas; ou na ocorrência de disfunção de órgãos-alvo (Ministério da Saúde, 2022).

A Síndrome HELLP é um dos agravamentos da PE, que leva ao comprometimento hepático e hematológico. Este agravamento ocorre em cerca de 10% a 20% das gestantes com PE grave/eclâmpsia (Brown *et al*, 2018; Ministério da Saúde, 2022). Já a eclâmpsia é uma das complicações mais graves da PE, caracteriza-se pela presença de convulsões tônico-clônicas generalizadas, de coma ou de ambas, na gestação ou puerpério, em gestantes com PE, que não estão relacionadas com outras doenças do sistema nervoso central (Ministério da Saúde, 2022).

2.1.2 Fatores de risco para SHG

A PE apresenta diversos fatores de risco. O diagnóstico de hipertensão gestacional ou PE em gestação prévia, doença renal crônica, hipertensão arterial sistêmica crônica, diabetes (tipo 1 ou 2) e doenças autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolipídica, são citados como fortes fatores de risco para o desenvolvimento de PE (Mol *et al*, 2016; Brown *et al*, 2018). Além disso, existem fortes evidências demonstrando que a presença de obesidade aumenta em 2 a 4 vezes o risco de PE (Poon *et al*, 2019). De forma moderada, a nuliparidade, idade superior a 40 anos, síndrome do ovário policístico, história familiar de PE e gestação múltipla estão associados ao desenvolvimento de PE (Mol *et al*, 2016; Brown *et al*, 2018).

Um estudo de base populacional demonstrou que o diagnóstico de PE em gestação anterior acarretou um risco 14,7% maior de desenvolver PE e para mulheres que tiveram PE nas duas gestações anteriores de 31,9% (Hernández-Díaz *et al*, 2009). A idade materna ≥ 35 anos de idade, está relacionada a risco 1,2 a 3 vezes maior de desenvolver PE, demonstrando

maior associação com o desenvolvimento tardio de PE, após 34 semanas gestacionais. Entretanto, não foi associada com o desenvolvimento precoce de PE, anterior a 34 semanas gestacionais (Poon *et al*, 2019; Mol *et al*, 2016; Brown *et al*, 2018). A relação entre a paridade e o desenvolvimento de PE foi explorada por diversos estudos, demonstrando que a nuliparidade aumenta o risco (Poon *et al*, 2019).

Estudo de coorte realizado no Canadá com 2.189 mulheres indicou que um padrão alimentar mais saudável, caracterizado pela ingestão frequente de vegetais, frutas, óleos, peixes e massas/arroz, diminui a chance de desenvolver hipertensão gestacional, independente de fatores de confusão como estado nutricional pré-gestacional (Jarman *et al*, 2018). Uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a associação entre padrão alimentar, estratificado em saudável, não saudável e misto, e desfechos obstétricos e neonatais, demonstrou que adesão a uma dieta saudável foi associada a chance 14% menor de hipertensão gestacional. Em contrapartida, a adesão a um padrão alimentar não saudável, aumentou em 23% a chance de desenvolver síndromes hipertensivas (Abdollahi *et al*, 2021).

Considerando a avaliação dos fatores de risco para PE, o Ministério da Saúde (2022) recomenda profilaxia através do uso de ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia, com início antes da 16ª semana de gestação até 36 semanas, e suplementação de cálcio, pelo menos 1 g/dia, para mulheres que apresentam um fator de alto risco ou a combinação de dois fatores de risco moderados. Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda suplementação de 1,5 a 2 g/dia, desde a primeira consulta de pré-natal (WHO, 2020). Ainda sobre o uso de cálcio na prevenção de PE, uma revisão de ensaios clínicos randomizados demonstrou que mesmo doses menores de suplementação (em torno de 500 mg/dia) apresentaram redução na ocorrência de PE quando comparado ao placebo (Hofmeyr *et al*, 2014), além disso, uma revisão sistemática com metanálise realizada por Woo Kinshell e colaboradores (2022) demonstrou que a suplementação com doses menores de cálcio (<1g/dia) não diferiu de doses mais elevadas (>1g/dia) na prevenção da PE em mulheres com consumo alimentar de cálcio inadequado.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de SHG são extensivamente explorados e estão estabelecidos na literatura científica, conforme exposto nesta seção. Entretanto, estudos que avaliam fatores de risco e sua associação com a trajetória de PA ao longo da gestação de mulheres normotensas, que não apresentam diagnóstico de SHG, são escassos, incluindo os fatores de risco modificáveis, como por exemplo, o estado nutricional pré-gestacional.

2.1.3 Prevalência de SHG e associação com a saúde materna e perinatal

A PE complica de 3 a 5% de todas as gestações e a cada ano é responsável por mais de 500.000 mortes fetais e neonatais e mais de 70.000 mortes maternas, em todo o mundo (Chappell *et al*, 2021; Magee *et al*, 2022). Uma revisão sistemática (Abalos *et al*, 2013) identificou incidência de 1,5% para PE e 0,6% para eclâmpsia no Brasil, entretanto, entende-se que estes dados são subestimados e variam de acordo com as regiões do país.

A eclâmpsia ocorre em 0,8% das mulheres com síndromes hipertensivas. A taxa de eclâmpsia reduziu nos países desenvolvidos nas últimas décadas, com a incidência variando entre 1,6 a 10 por 10.000 partos. Em países em desenvolvimento, a taxa relatada de eclâmpsia varia de 50 a 151 por 10.000 partos (Bartal; Sibai, 2022). A prevalência e mortalidade por eclâmpsia foram investigadas por estudo brasileiro, que identificou prevalência estimada de 0,2% nas regiões Sul e Sudeste, consideradas regiões mais desenvolvidas, e 0,8% de prevalência de mortalidade materna. Contudo, em regiões menos favorecidas, sendo elas Centro-Oeste, Norte e Nordeste, a prevalência estimada de eclâmpsia foi de 8,1% e a mortalidade materna de 22% (Giordano *et al*, 2014). A implantação de protocolos de profilaxia com sulfato de magnésio para mulheres que apresentam hipertensão grave, pode evitar a eclâmpsia em grande parte dos casos (Bartal; Sibai, 2022).

A hipertensão crônica está relacionada com maior risco de complicações maternas como acidente vascular cerebral (AVC), edema pulmonar e insuficiência renal. Sabe-se que mulheres com hipertensão leve e

bem controlada têm grandes chances de manter a gestação sem complicações, já a hipertensão grave e descontrolada aumenta acentuadamente o risco de complicações. As evidências sobre o impacto da hipertensão crônica na saúde perinatal demonstram que esta condição aumenta o risco de baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino e parto prematuro, além disso, a hipertensão crônica materna apresenta taxa de mortalidade perinatal 2-4 vezes maior do que a da população geral (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019).

A hipertensão foi a segunda causa de morte materna direta mais comum em todo o mundo (14,0%, 11,1–17,4), considerando dados do período entre 2003 e 2009. Na América Latina e no Caribe as SHG contribuíram com 22,1% (19,9–24,6) de todas as mortes maternas (Say *et al*, 2014). Estudo brasileiro realizado por Gomes *et al* (2020) utilizando dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), demonstrou que entre os anos de 2010 a 2017 o Brasil registrou 8.992 mortes maternas por causas obstétricas diretas, sendo a PE responsável por 942 destes óbitos (10,48%) e a eclâmpsia por 1.264 óbitos (14,06%).

2.2 TRAJETÓRIA DE PRESSÃO ARTERIAL NA GESTAÇÃO

A gestação acarreta diversas modificações no sistema cardiovascular materno, entre elas o aumento do volume sanguíneo e do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular sistêmica, entre outras alterações metabólicas (Ouzounian; Elkayam, 2012; Soma-Pillay, 2016; Troiano, 2018). Essas modificações ocorrem a fim de atender às demandas metabólicas aumentadas da mãe e do feto e garantir a circulação uteroplacentária adequada para o crescimento e desenvolvimento fetal (Sanghavi; Rutherford, 2014).

No que tange a variação de PA em gestações não complicadas, alguns estudos demonstram que os valores de PAS e PAD diminuem desde o início da gestação e no segundo trimestre gestacional, com ocorrência de aumento no terceiro trimestre de gestação (Grindheim *et al*, 2012; Macdonald-Wallis *et al*,

2015; Troiano, 2018). Entretanto, recentes evidências demonstraram que o valor de PAS em gestantes normotensas apresentou declínio leve ou não diminuiu nos primeiros trimestres gestacionais (Loerup *et al*, 2019; Green *et al*, 2021).

Revisão sistemática com metanálise conduzida por Loerup *et al* (2019) demonstrou um declínio leve nos valores de PAS. Este trabalho sintetizou evidências disponíveis para descrever as mudanças na PA e frequência cardíaca durante a gravidez de mulheres normotensas, demonstrando que a PAS foi mais baixa na 10^a semana de gestação, com média 110,4 (IC 95% 108,5–112,3) mmHg, subindo para 116,0 (IC 113,6–118,4) mmHg na 40^a semana de gestação, com variação de 5,6 (IC 4,0– 7,2) mmHg de 10 a 40 semanas ($p < 0,001$), apresentando uma possível leve queda de cerca de 1 mmHg no segundo trimestre, quando somente estudos de alta qualidade foram incluídos. Já a PAD média foi de 67,1 (IC 65,4–68,7) mmHg às 10 semanas de gestação, apresentando declínio no segundo trimestre, onde a PAD média foi 65,9 (IC 64,2–67,7) mmHg, subindo para 72,8 (71,0–74,6) mmHg em 40 semanas; uma mudança de 6,9 (IC 6,2–7,5) mmHg de 21 para 40 semanas ($p < 0,001$). A frequência cardíaca apresentou aumento de 7,6 (IC 1,8–13,4) batimentos por minuto durante a gravidez.

Recente estudo de coorte retrospectiva realizado na China, explorou a relação entre a variabilidade de PA ao longo da gestação e desfechos perinatais adversos. A amostra desta pesquisa foi composta por 52.891 mulheres, sendo 49.583 normotensas, 1.957 com diagnóstico de hipertensão gestacional e 1.351 de PE. Apresentar hipertensão crônica ou proteinúria antes de 20 semanas gestacionais estavam entre os critérios de exclusão deste trabalho. Os resultados demonstraram que o maior risco de sofrimento fetal e de nascer PIG estava associado ao aumento da variabilidade de PA, e a significância não desapareceu após o ajuste para vários fatores de confusão, incluindo pressão arterial média (Gu *et al*, 2022). Estes achados corroboram com os resultados encontrados por outro estudo chinês realizado por Teng *et al* (2021), onde a associação de trajetórias de PAS, em gestantes normotensas, com desfechos maternos e fetais adversos foi investigada em uma coorte de

20.353 gestantes. Neste trabalho foram estabelecidos seis padrões de trajetória de PAS ao longo da gestação, sendo eles: trajetória baixa com aumento tardio; baixa estável; baixa com aumento reverso; média estável; média com aumento reverso; e alta estável. Os resultados sugerem que a presença de padrão de PAS estável alto ($\geq 120/80$ mmHg) foi relacionada com maior risco de hipertensão gestacional e PE/eclâmpsia e desfechos fetais adversos, como nascimento prematuro, recém-nascido PIG e baixo peso ao nascer. Além disso, propõe que a trajetória da PAS possa fornecer informações adicionais sobre o risco de complicações na gestação e pode ser utilizada como uma ferramenta de triagem de baixo custo no acompanhamento pré-natal.

A relação entre trajetórias de PAS durante a gestação com desfechos maternos e fetais desfavoráveis foi explorada em trabalho realizado na China por Guo *et al* (2020), a amostra deste estudo de coorte compreendeu 63.724 mulheres. Foram definidos quatro padrões de trajetórias de PAS, sendo eles: baixo estável (104,08–119,81 mmHg), moderado estável (116,71–129,17 mmHg), alto decrescente (120,52–156,93 mmHg) e moderado crescente (118,89–144,38 mmHg). As definições de PAS 'baixa', 'moderada' e 'alta' refere-se à PAS < 110 mmHg, ≥ 110 mmHg e < 130 mmHg e PAS > 130 mmHg, respectivamente. As mulheres que apresentaram o padrão moderado crescente demonstraram maiores taxas de incidência de desfechos maternos desfavoráveis (ruptura placentária, ruptura prematura de membranas e hematomas perinatais), quando comparado com os outros padrões. Os recém-nascidos de mães que apresentaram padrão alto decrescente e moderado crescente apresentaram peso ao nascer significativamente menor e maior probabilidade de apresentar índice de Apgar mais baixo em 1 ou 5 minutos, quando comparado aos padrões baixo estável ou moderado estável.

Os achados de estudo realizado por Ma *et al* (2021) na China também sugerem que as trajetórias mais elevadas de PA, mesmo sem diagnóstico de SHG, estão relacionadas a desfechos desfavoráveis ao nascimento. Este trabalho avaliou a relação entre as trajetórias de diferentes componentes da PA, sendo eles PAS, PAD, pressão arterial média (PAM) e pressão do pulso

(PP), com desfechos desfavoráveis, entre eles: prematuridade, baixo escore de Apgar, nascimento PIG ou grande para a idade gestacional (GIG) e morte perinatal. Este estudo observou que o risco de desfechos desfavoráveis aumentou significativamente em mulheres com padrão moderado-aumentado ou alto-estável de diferentes componentes da pressão arterial (PAS, PAD, PAM e PP) durante a gravidez em comparação com aquelas com padrão estável baixo.

Estudo chinês realizado por Chan *et al* (2022) que avaliou a trajetória de PA em gestantes e sua associação com parto prematuro, iatrogênico e espontâneo, corrobora com as evidências acima. Este estudo identificou que a presença de valores de PA mais elevados, mesmo sem diagnóstico de SHG, aumentam as chances de nascimento prematuro. Este achado demonstra que a PA materna ao longo da gestação está negativamente associada à duração da gestação, ou seja, quanto maiores os valores de PA maior a chance de parto prematuro, tanto espontâneo quanto iatrogênico. Foram excluídas deste estudo gestantes que apresentavam hipertensão prévia, e também foi realizada análise com exclusão de gestantes que desenvolveram PE e hipertensão gestacional, visto que estes são fatores conhecidamente associados ao parto prematuro.

O conhecimento sobre as trajetórias de PA durante a gestação de mulheres normotensas está se expandindo, sendo possível compreender com maior clareza os padrões de trajetória e sua influência na saúde materna e perinatal. Os achados demonstram que valores de PAS e PAD mais elevados durante a gestação, mesmo na ausência de diagnóstico de SHG, aumentam o risco de desfechos maternos e perinatais desfavoráveis, entre eles a necessidade de cesariana, ruptura da placenta, prematuridade, recém-nascido PIG ou GIG, entre outros. Identificar os fatores de risco que influenciam nos valores de PA e sua trajetória ao longo da gestação é necessário, porém, ainda são escassos os estudos que avaliam os fatores de risco relacionados à variação das trajetórias de PA em mulheres normotensas.

2.3 ESTADO NUTRICIONAL PRÉ-GESTACIONAL E GANHO DE PESO DURANTE A GESTAÇÃO E OS EFEITOS NA PRESSÃO ARTERIAL

O estado nutricional pré-gestacional de mulheres adultas é classificado de acordo com o IMC (kg/m^2) em: baixo peso ($<18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), eutrofia ($\geq 18,5$ e $<25 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (≥ 25 e $<30 \text{ kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) (WHO, 1995). A presença de sobrepeso ou obesidade no período pré-gestacional estão relacionados com resultados maternos e neonatais desfavoráveis, entre eles prematuridade (Su *et al*, 2020), baixo peso ao nascer (Rahman *et al*, 2015) e necessidade de parto cesariana (Rahman *et al*, 2015; Paidas Teefey *et al*, 2020).

Além disso, as evidências científicas sugerem que a presença de excesso de peso no período pré-gestacional aumenta o risco de hipertensão gestacional. Estudo realizado por Li *et al* (2020) avaliando o impacto do estado nutricional pré-gestacional em primíparas sobre desfechos maternos e neonatais, corroboram com estas evidências. Este estudo caso-controle demonstrou que mulheres com sobrepeso ou obesidade prévios à gestação apresentaram maior risco de hipertensão gestacional, parto cesárea e parto prematuro extremo. É válido destacar que a classificação do estado nutricional utilizada neste estudo foi de baixo peso ($<18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), eutrofia ($18,5\text{--}23,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($24,0\text{--}27,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), e obesidade ($\geq 28,0 \text{ kg}/\text{m}^2$) de acordo com a referência chinesa para classificação do IMC (Zhou, 2002).

Além do impacto do estado nutricional pré-gestacional no desenvolvimento de desfechos maternos e perinatais adversos, a influência do ganho de peso gestacional também tem sido investigada. A classificação do estado nutricional pré-gestacional irá nortear a recomendação de ganho de peso gestacional. O adequado ganho de peso gestacional está relacionado com a prevenção de desfechos desfavoráveis para a mãe e o bebê, como nascimento PIG ou GIG, necessidade de parto cesariana e retenção de peso pós-parto (Nehring *et al*, 2011; Goldstein *et al*, 2017; Goldstein *et al*, 2018).

Uma metanálise de dados individuais realizada com estudos da Europa, América do Norte e Oceania, compreendendo uma amostra de

265.270 nascimentos, provenientes de 39 estudos de coorte, avaliou as associações separadas e combinadas do IMC pré-gestacional materno e ganho de peso gestacional com os riscos de complicações na gravidez e seu impacto populacional. Este trabalho identificou que mães com obesidade e que apresentam ganho de peso gestacional excessivo estão em maior risco de complicações na gravidez, entre elas hipertensão gestacional, PE, diabetes gestacional, parto prematuro, recém-nascido pequeno e grande para idade gestacional ao nascer. Esta metanálise estima que até 30% de qualquer complicação na gravidez seja atribuível à presença de sobrepeso ou obesidade ou ganho de peso gestacional excessivo (Santos *et al*, 2019).

Corroborando com estas evidências, os resultados encontrados por Gong *et al* (2022) em um grande estudo de coorte, demonstraram que a presença de sobrepeso ou obesidade esteve fortemente relacionada com o desenvolvimento de PE, e, além disso, este estudo apontou maior risco de PE à medida em que aumentou o ganho de peso gestacional. O estado nutricional pré-gestacional e o ganho de peso gestacional mais altos resultaram em maior risco de PE de forma independente e também apresentaram efeito sobreposto. A presença de sobrepeso e obesidade, juntamente com ganho de peso excessivo durante a gestação, resultou em um aumento multiplicativo no risco de PE.

Tratando-se de gestantes normotensas, sem diagnóstico de SHG, um estudo longitudinal mexicano avaliou o impacto do IMC pré-gestacional e ganho de peso gestacional total sobre marcadores de risco cardiovascular, entre eles dosagens sanguíneas de colesterol, triglicerídeos e glicose e a trajetória de pressão arterial (PAS, PAD e média de PA), em uma amostra de 794 gestantes adultas. Os resultados deste estudo demonstraram que mulheres com obesidade prévia à gestação apresentaram trajetórias mais elevadas de PA (Omaña-Guzmán *et al*, 2021). Estudo de coorte realizado por Gaillard *et al* (2011) corroboram com estes achados, demonstrando que mulheres com valores de IMC mais altos apresentaram valores de PAS e PAD maiores ao longo da gestação, diferença identificada desde o primeiro trimestre

de gestação. Neste estudo também identificou-se a relação de sobrepeso e obesidade com o desenvolvimento de síndromes hipertensivas na gestação.

2.4 CURVAS DE REFERÊNCIA DE PRESSÃO ARTERIAL NA GESTAÇÃO

2.4.1 INTERGROWTH-21st Project

Considerando as evidências científicas e a lacuna de conhecimento em relação às trajetórias de PA durante a gestação para mulheres saudáveis, o estudo de Green *et al* (2021) descreveu os padrões de PA desde a 12^a semana de gestação até o parto em um análise secundária do *International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) Fetal Growth Longitudinal Study (FGLS)* (Villar *et al*, 2013).

O Projeto INTERGROWTH-21st foi desenvolvido entre os anos de 2009 e 2016, em oito países, com populações delimitadas da área urbana, sendo elas: Pelotas (Brazil), Turin (Italy), Muscat (Oman), Oxford (United Kingdom), Seattle (United States of America), Shunyi County in Beijing (China), central Nagpur (India), e Parklands suburb of Nairobi (Kenya) (Green *et al*, 2021). Foram incluídas mulheres com idade ≥ 18 a <35 anos, altura ≥ 153 cm, baixo risco de desfechos maternos e perinatais adversos, com início do pré-natal até 14 semanas de gestação, com data da última menstruação confiável e uma ultra-sonografia de confirmação, além do consentimento informado por escrito. Em relação ao estado nutricional pré-gestacional, foram selecionadas mulheres que apresentavam IMC $\geq 18,5$ e <30 kg/m², ou seja, mulheres com diagnóstico de baixo peso e obesidade foram excluídas da amostra, permanecendo apenas mulheres com eutrofia e sobrepeso (Villar *et al*, 2013).

Além disso, as participantes selecionadas atendiam aos critérios da OMS para saúde ideal, nutrição, educação e status socioeconômico necessários para construir padrões internacionais (Villar *et al*, 2013). Foram excluídas gestantes com diagnóstico de hipertensão em gestação anterior ou no primeiro trimestre da gestação atual, hipertensão crônica e história prévia de PE, eclâmpsia ou síndrome de HELLP.

A análise de dados incluiu 4.321 mulheres com uma mediana de 6 medidas de PA ao longo da gestação, totalizando 25.027 medidas. A metodologia e a magnitude deste estudo permitiram a construção de percentis internacionais de PA específicos para a idade gestacional ao longo de toda a gestação.

Este trabalho concluiu que a PAS aumentou ao longo da gestação sem apresentar queda no segundo trimestre. A PAD com 19 semanas e cinco dias de gestação diminuiu em média apenas 0,6 mmHg em relação às medidas iniciais. Uma diminuição >14 mmHg da PAS ou PAD basal foi incomum (<10% de todas as mulheres), particularmente nos estágios finais da gravidez. O aumento médio da PA em relação à linha de base foi <10 mmHg, tanto para PA sistólica, quanto diastólica. A PAS caiu >14 mmHg ou a PAD >11 mmHg da linha de base em menos de 10% das mulheres em qualquer idade gestacional. Menos de 10% das mulheres aumentaram a PAS em >24 mmHg ou PAD em >18 mmHg em qualquer idade gestacional.

3. JUSTIFICATIVA

Considerando que trajetórias de PA durante a gestação com valores mais elevados de PAS e PAD, ainda que sem diagnóstico de SHG, estão associadas a desfechos maternos e perinatais desfavoráveis, identificar fatores de risco relacionados à variação da PA durante a gestação é fundamental. O desenvolvimento de estudos que tenham como objetivo avaliar a associação de fatores modificáveis, como estado nutricional pré-gestacional, comumente monitorado no pré-natal, com as trajetórias de PA durante a gestação são necessários. Os resultados poderão contribuir para a identificação precoce de mulheres com maior risco de desenvolver SHG ou apresentarem valores mais elevados de PAS e PAD, mesmo sem diagnóstico de síndromes hipertensivas, e conseqüentemente maior risco de apresentarem desfechos obstétricos e perinatais adversos.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar e comparar a trajetória de pressão arterial durante a gestação em mulheres brasileiras normotensas de acordo com o estado nutricional pré-gestacional.

4.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as características demográficas, socioeconômicas, nutricionais e de saúde das gestantes que compõem a amostra;
- Descrever trajetórias de variação da PA durante a gestação de acordo com o IMC pré-gestacional, utilizando as covariáveis demográficas, socioeconômicas, nutricionais e de saúde para ajuste das análises;
- Comparar os valores de PA encontrados durante a gestação em mulheres brasileiras normotensas com os percentis da curva de referência internacional.

REFERÊNCIAS

- ABALOS E, *et al.* **Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013 Sep;170(1):1-7.
- ABDOLLAHI S, *et al.* **Associations between Maternal Dietary Patterns and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies.** Advances in Nutrition, Volume 12, Issue 4, July 2021, 1332–1352.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS. **ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy.** Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):e26-e50.
- BARTAL MF, SIBAI BM. **Eclampsia in the 21st century.** American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2022 Feb;226(2S):S1237-S1253.
- BROWN MA, *et al.* **Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice.** Hypertension. 2018;72(1):24–43.
- CHAN F, SHEN S, HUANG P, HE J, WEI X, LU J, ZHANG L, XIA X, XIA H, CHENG KK, THANGARATINAM S, MOL BW, QIU X. **Blood pressure trajectories during pregnancy and preterm delivery: A prospective cohort study in China.** J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Jun;24(6):770-778. doi: 10.1111/jch.14494. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35651280; PMCID: PMC9180333.
- CHAPPELL LC, *et al.* **Pre-eclampsia.** Lancet. 2021 Jul 24;398(10297):341-354. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7. Epub 2021 May 27. PMID: 34051884.
- GAILLARD R, *et al.* **Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. the Generation R Study.** Journal of Hypertension. 2011 May;29(5):937-44.
- GIORDANO JC, *et al.* **The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil.** PLoS One, 2014 May 13;9(5):e97401.
- GOLDSTEIN RF, *et al.* **Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and metaanalysis.** JAMA 2017;317(21):2207–25.
- GOLDSTEIN RF, *et al.* **Gestational weight gain across continents and ethnicity: Systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women.** BMC Med 2018;16(1):153.

GOMES TB, et al. **Pré-eclâmpsia: importante causa de óbitos maternos no Brasil entre os anos de 2010-2017.** Braz. J. of Develop., 2020, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 75496–75510.

GONG X, et al. **Risk of preeclampsia by gestational weight gain in women with varied prepregnancy BMI: A retrospective cohort study.** Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 14;13:967102. doi: 10.3389/fendo.2022.967102. PMID: 36313754; PMCID: PMC9616116.

GREEN LJ, et al. **International gestational age-specific centiles for blood pressure in pregnancy from the INTERGROWTH-21st Project in 8 countries: A longitudinal cohort study.** PLOS Medicine, 2021 Apr; 18(4): e1003611.

GRINDHEIM G, et al. **Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study.** J Hypertens. 2012;30:342–350.

GU Y, et al. **Association between gestational visit-to-visit blood pressure variability and adverse neonatal outcomes.** J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Jun;24(6):779-788.

GUO Q, et al. **Associations of systolic blood pressure trajectories during pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes.** Hypertens Res. 2020 Mar;43(3):227-234. doi: 10.1038/s41440-019-0350-3. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31685939.

HERNANDEZ-DIAZ S, TOH S, CNATTINGIUS S. **Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study.** BMJ, 2009 Jun 18;338:b2255.

HOFMEYR GJ, BELIZÁN JM, VON DADELSZEN P, AND THE CALCIUM AND PRE-ECLAMPSIA (CAP) STUDY GROUP. **Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary.** BJOG 2014; 121: 951–57.

JARMAN M, et al. **Dietary Patterns Prior to Pregnancy and Associations with Pregnancy Complications.** Nutrients 2018 Jul 17;10(7):914.

LI L, et al. **Association of pre-pregnancy body mass index with adverse pregnancy outcome among first-time mothers.** PeerJ, 2020 Oct 14;8:e10123.

LOERUP L, et al. **Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: a systematic review and meta-analysis.** BMC Medicine, 2019 Sep 11;17(1):167.

MA S, et al. **Associations Between Trajectory of Different Blood Pressure Components in Pregnancy and Risk of Adverse Birth Outcomes - A Real**

World Study. Risk Manag Healthc Policy. 2021 Aug 8;14:3255-3263. doi: 10.2147/RMHP.S318956. PMID: 34393532; PMCID: PMC8360358.

MACDONALD-WALLIS C, *et al.* **Associations of blood pressure change in pregnancy with fetal growth and gestational age at delivery: findings from a prospective cohort.** Hypertension, 2014 Jul;64(1):36-44.

MACDONALD-WALLIS C, *et al.* **Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort.** J Hypertens. 2015;33:96–105.

MAGEE LA, *et al.* **The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice.** Pregnancy Hypertens. 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.

MOL, *et al.* **Pre-eclampsia.** Lancet, 2016 Mar 5;387(10022):999-1011.

NEHRING I, *et al.* **Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: A metaanalysis.** Am J Clin Nutr 2011;94(5):1225–31.

OMAÑA-GUZMÁN LI, *et al.* **Association of pre-pregnancy body mass index and rate of weight gain during pregnancy with maternal indicators of cardiometabolic risk.** Nutrition and Diabetes, 2021 november, 11:36.

OUZOUNIAN JG, ELKAYAM U. **Physiologic changes during normal pregnancy and delivery.** Cardiol Clin. 2012;30(3):317-29.

PAIDAS TEEFEY C, *et al.* **Risk factors associated with cesarean delivery after induction of labor in women with class III obesity.** Obstetrics and Gynecology 135 :542–549, 2020. DOI 10.1097/AOG.0000000000003703

POON, *et al.* **The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention.** Int J Gynaecol Obstet, 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.

RAHMAN MM, *et al.* **Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis.** Obesity Reviews 16:758–770, 2015. DOI 10.1111/obr.12293.

SANTOS S, *et al.* **Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: An individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts.** BJOG, 2019 Jul;126(8):984-995.

SANGHAVI M AND RUTHERFORD JD. **Cardiovascular Physiology of Pregnancy.** *Circulation*. Volume 130, Issue 12, 16 September 2014; Pages 1003-1008

SAY L, et al. **Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis.** *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323-33.

SOMA-PILLAY P *et al.* **Physiological changes in pregnancy.** *Cardiovascular Journal Of Africa*, March/April 2016, Volume 27, No 2.

SU XJ, et al. **Prepregnancy overweight and obesity are associated with an increased risk of preterm birth in Chinese women.** *Obesity Facts* 13 :237–244 2020. DOI 10.1159/000506688.

TENG H, et al. **Gestational systolic blood pressure trajectories and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in Chinese women.** *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2021 February, 21:155

TROIANO NH. **Physiologic and Hemodynamic Changes During Pregnancy.** *AACN Adv Crit Care*. 2018 Fall;29(3):273-283. doi: 10.4037/aacnacc2018911. PMID: 30185494.

VILLAR J, et al. **The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project.** *BJOG*. 2013; 120:9–26.

WHO Expert Committee on Physical Status. **Physical status: The use and interpretation of anthropometry.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.

WHO recommendation on calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. **Geneva: World Health Organization**; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WIKSTROM AK, et al. **Prehypertension in Pregnancy and Risks of Small for Gestational Age Infant and Stillbirth.** *Hypertension*, v. 67, n. 3, p. 640-6, 2016.

WOO KINSHELLA ML, et al. **Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care.** *BJOG*. 2022 Oct;129(11):1833-1843. doi: 10.1111/1471-0528.17222. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35596262.

ZHOU BF, COOPERATIVE META-ANALYSIS GROUP OF THE WORKING GROUP ON OBESITY IN C. **Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults—study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults.** *Biomedical and Environmental Sciences*, 2002. 15:83-96