

NATHALIA FRANCO MARTINEZ¹

GABRIELA CAMPOS DE OLIVEIRA FILGUEIRA²

JACKELINE DE SOUZA RANGEL MACHADO²

JOSÉ EDUARDO TANUS DOS SANTOS³

VALÉRIA CRISTINA SANDRIM⁴

GERALDO DUARTE⁵

RICARDO DE CARVALHO CAVALLI⁵

Características clínicas e laboratoriais de gestantes com pré-eclâmpsia versus hipertensão gestacional

Clinical and laboratory characteristics of pregnant women with preeclampsia versus gestational hypertension

Palavras-chave

Pré-eclâmpsia
Hipertensão induzida pela gravidez
Diagnóstico diferencial
Resultado da gravidez

Keywords

Pre-eclampsia
Hypertension, pregnancy-induced
Diagnosis, differential
Pregnancy outcome

Resumo

OBJETIVO: Comparar as características clínicas e laboratoriais, os resultados maternos e perinatais de gestantes com pré-eclâmpsia versus hipertensão gestacional. **MÉTODOS:** Análise retrospectiva dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, cujas gestações foram resolvidas em um período de cinco anos. Foram coletadas informações laboratoriais, resultados obstétricos e perinatais. As comparações entre os grupos foram realizadas com o uso do teste adequado para a variável analisada: teste *t* não pareado, teste U de Mann-Whitney, ou teste do χ^2 . Consideramos $p < 0,05$ como nível de significância estatística. **RESULTADOS:** Foram avaliadas 199 pacientes no grupo com hipertensão gestacional (HG) e 220 pacientes no grupo com pré-eclâmpsia (PE). No grupo HG o índice de massa corpórea médio foi 34,6 kg/m² e no grupo PE, 32,7 kg/m², com diferença significativa. O grupo PE apresentou valores de pressão arterial sistólica superiores ao grupo HG. Em relação aos exames laboratoriais, a média de valores denotou, de uma forma geral, maior gravidade no grupo PE. Pacientes submetidas à cesárea foram 59,1% dos casos no grupo PE e 47,5% no grupo HG. Em relação aos resultados perinatais, a idade gestacional e o peso ao nascer foram significativamente inferiores no grupo PE. **CONCLUSÃO:** As mulheres com hipertensão gestacional apresentam características epidemiológicas de pacientes com risco de doenças crônicas. As pacientes com pré-eclâmpsia apresentam parâmetros clínicos e laboratoriais de maior gravidade, taxas superiores de cesárea e piores resultados maternos e perinatais.

Abstract

PURPOSE: To compare clinical and laboratory characteristics, obstetric and perinatal outcomes of patients with pre-eclampsia versus gestational hypertension. **METHODS:** A retrospective study was carried out to analyze medical records of patients diagnosed with pre-eclampsia and gestational hypertension whose pregnancies were resolved within a period of 5 years, for a total of 419 cases. We collected clinical and laboratory data, obstetric and perinatal outcomes. Comparisons between groups were performed using the test suitable for the variable analyzed: unpaired *t* test, Mann-Whitney U test or χ^2 test, with the level of significance set at $p < 0.05$. **RESULTS:** Were evaluated 199 patients in the gestational hypertension group (GH) and 220 patients in the pre-eclampsia group (PE). Mean body mass index was 34.6 kg/m² in the GH group and 32.7 kg/m² in the PE group, with a significant difference between groups. The PE group showed higher systolic and diastolic blood pressure and higher rates of abnormal values in the laboratory tests, although the mean values were within the normal range. Cesarean section was performed in 59.1% of cases of PE and in 47.5% of the GH group; and perinatal outcomes in terms of gestational age and birth weight were significantly lower in the PE group. **CONCLUSION:** Women with gestational hypertension exhibit epidemiological characteristics of patients at risk for chronic diseases. Patients with pre-eclampsia present clinical and laboratory parameters of greater severity, higher rates of cesarean delivery and worse maternal and perinatal outcomes.

Correspondência

Ricardo Carvalho Cavalli
Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
Avenida Bandeirantes, 3900 – Campus da USP
CEP: 14049-900
Ribeirão Preto (SP), Brasil

Recebido

20/05/2014

Aceito com modificações

26/08/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005029

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹Programa de Residência Médica, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Biologia da Reprodução, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴Departamento de Farmacologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

⁵Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O aumento da pressão sanguínea em gestantes tem efeitos deletérios sobre diversos sistemas, principalmente vascular, hepático, renal e cerebral. Todas as complicações observadas explicam a alta morbimortalidade materna e perinatal em mulheres com pré-eclâmpsia (PE) e hipertensão gestacional (HG). Essas condições são as principais causas de morte materna no Brasil e no mundo^{1,2}. A PE é uma síndrome específica da gestação que afeta muitos órgãos e é reconhecida pelo início da hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação³. Estima-se que 2 a 8% de todas as gestações são complicadas pela PE⁴. Recente revisão recomenda o diagnóstico de PE mesmo na ausência de proteinúria frente a alterações laboratoriais de coagulação, função hepática, função renal e manifestações clínicas de edema pulmonar e de sistema nervoso central⁵.

Embora a causa exata seja desconhecida, os processos fisiopatológicos subjacentes a essa doença ocorrem em dois estágios. O primeiro é caracterizado pela redução da perfusão placentária, possivelmente relacionada com a placentação anormal, deficiente invasão trofoblástica e remodelação inadequada das artérias espiraladas. O segundo estágio refere-se a manifestações maternas sistêmicas que convergem para alteração da função vascular, o que pode resultar em danos em múltiplos órgãos^{6,7}.

Dado que a HG não é uma síndrome multissistêmica (ausência de hiperuricemia e marcadores de disfunção da endotelial), pode ter efeito mínimo sobre a mãe ou o recém-nascido. A capacidade de reconhecer e explorar a diferença entre PE e HG é de grande importância para a previsão, prevenção e tratamento. A diferença entre PE com proteinúria e HG sem comprometimento sistêmico, no entanto, muitas vezes não é reconhecida⁸.

Conhecer a diferença entre essas duas formas de manifestação dos quadros hipertensivos durante a gestação pode contribuir para adequados manejo e assistência às mães e aos recém-nascidos. O presente estudo visa comparar as características clínicas e laboratoriais, bem como os resultados obstétricos maternos e perinatais de gestantes com PE em comparação com as portadoras de HG.

Métodos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em sua 266ª reunião, em 12 de maio de 2008 sob o número 4568/2008.

Para o cálculo amostral, o nível de significância foi fixado em 5%, o poder do teste em 80%, a diferença entre as médias de pressão arterial diastólica em 6% de 80 mmHg (4,8 mmHg) e o desvio padrão dentro do grupo

em 17 mmHg. Segundo esses dados, são necessárias 197 pacientes em cada grupo de estudo.

Para a realização deste estudo foram selecionados prontuários médicos de 199 pacientes com HG e 220 com PE, cujas gestações foram resolvidas no Centro Obstétrico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), de fevereiro de 2007 a dezembro de 2011.

Os critérios de inclusão neste estudo foram pacientes com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas e com diagnóstico de HG e PE. Já os de exclusão foram gestantes que apresentaram ao longo da gestação comorbidades associadas como hipertensão arterial crônica, cardiopatias, diabetes *mellitus* tipo 1, tipo 2 e gestacional, nefropatias e doenças do colágeno.

No grupo PE, foram incluídas todas as gestantes que somente após a 20ª semana de gestação apresentaram-se com elevação da pressão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) e proteinúria (urina do tipo 1 com + e/ou ≥ 300 mg em 24 h)³.

No grupo HG, foram incluídas todas as gestantes que somente após a 20ª semana de gestação apresentaram-se com elevação da pressão arterial ($\geq 140/90$ mmHg), porém sem proteinúria (urina do tipo 1 sem proteinúria e/ou < 300 mg em 24 h).

A coleta de dados foi feita pela avaliação retrospectiva de prontuários, seguindo um formulário elaborado contendo dados maternos. As informações epidemiológicas coletadas foram: idade materna (anos), cor (anotado no prontuário médico), tabagismo (sim ou não), idade gestacional da avaliação (semanas), índice de massa corpórea (IMC) (peso no momento da resolução da gestação menos 12 kg em kg/m²), pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg), pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg). Os dados laboratoriais coletados foram: plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$), albumina (g/dL), ácido úrico (mg/dL), ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), proteinúria de 24 h (mg), alanina aminotransferase (ALT) (U/L), aspartato aminotransferase (AST) (U/L), desidrogenase láctica (LDH) (U/L). Os parâmetros ultrassonográficos avaliados foram: índice de líquido amniótico (ILA), índice de resistência da artéria cerebral média (IR ACM) e índice de resistência na artéria umbilical (IR ArtUmb). Os dados perinatais observados foram: idade gestacional no parto (semanas), peso do recém nascido (g), peso da placenta (g), comprimento do recém-nascido (cm), Apgar (< 7 no 1º e 5º minutos, em %) e via de parto (cesárea, vaginal e fórceps, em %).

As variáveis dicotômicas foram comparadas entre os grupos com o uso do teste do χ^2 . As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos pelo teste *t* não pareado (quando a distribuição não foi significativamente diferente da normal) ou teste U de Mann-Whitney (quando a distribuição foi significativamente diferente da normal). Para avaliar a normalidade da distribuição foi aplicado o teste

Kolmogorov-Smirnov. Consideramos $p < 0,05$ como nível de significância estatística.

Resultados

As características clínicas, biofísicas, laboratoriais e ultrassonográficas das 419 gestantes selecionadas para este estudo estão sumarizadas na Tabela 1.

Dentre as alterações clínicas com diferença significativa entre os grupos, destacamos o IMC, de $34,6 \pm 6,8$ kg/m² no grupo HG e $32,7 \pm 6,3$ kg/m² no grupo PE. Em contrapartida, os valores de PAS foram superiores no grupo PE ($139,8 \pm 18,6$ mmHg) em relação ao grupo HG ($133,2 \pm 17,7$ mmHg).

As gestantes dos grupos HG e PE apresentaram diferenças significativas em relação à quantidade de plaquetas ($231,2 \pm 59,1$ e $218,1 \pm 63,8 \times 10^3/\text{mm}^3$) e albumina ($3,6 \pm 0,3$ e $3,4 \pm 0,4$ g/dL), sendo os resultados menores no grupo PE. Já os valores de ácido úrico ($4,2 \pm 1,1$ e $5,6 \pm 2,2$ mg/dL), ureia ($14,6 \pm 5,6$ e $20,7 \pm 15,7$ mg/dL), creatinina ($0,6 \pm 0,1$ e $0,7 \pm 0,2$ mg/dL), AST ($18,3 \pm 16,6$

Tabela 1. Aspectos clínicos, biofísicos, laboratoriais e ultrassonográficos pré-natais de pacientes com hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia

Parâmetros	Hipertensão gestacional (n=199) (média±DP)	Pré-eclâmpsia (n=220) (média±DP)	Valor p*
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	34,6±6,8	32,7±6,3	<0,01
Pressão arterial sistólica (mmHg)	133,2±17,7	139,8±18,6	<0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	83,7±12,5	87,4±12,7	0,01
Idade gestacional da avaliação (semanas)	36,1±4,4	34,5±4,6	<0,01
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	231,2±59,1	218,1±63,8	<0,01
Ácido úrico (mg/dL)	4,2±1,1	5,6±2,2	<0,01
Albumina (g/dL)	3,6±0,3	3,4±0,4	<0,01
Ureia (mg/dL)	14,6±5,6	20,7±15,7	<0,01
Creatinina (mg/dL)	0,6±0,1	0,7±0,2	<0,01
Proteinúria total em 24 h (mg)	134,6±92,7	1371,0±1827,1	<0,01
Lactato desidrogenase (U/L)	407,0±79,9	473,8±187,7	<0,01
Aspartatoaminotransferase (U/L)	18,3±16,6	21,3±22,5	<0,01
Alanina aminotransferase (U/L)	13,6±6,0	17,6±11,3	<0,01
Índice de resistência na artéria umbilical	61,4±9,6	65,0±8,8	<0,01
Índice de líquido amniótico	10,8±5,7	9,7±3,9	0,1
Índice de resistência da artéria cerebral média	76,9±9,1	75,8±8,8	0,7

DP: desvio padrão; *valor p obtido por one-way, considerado significativo $p < 0,05$

Tabela 2. Resultados perinatais de pacientes com hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia

Parâmetros	Hipertensão gestacional (n=199) (média±DP)	Pré-eclâmpsia (n=220) (média±DP)	Valor p*
Idade gestacional do parto (semanas)	38,9±1,8	36,4±3,9	<0,01
Peso do recém-nascido (g)	3203,3±548,5	2641,1±886,2	<0,01
Altura do recém-nascido (cm)	49,0±2,3	46,8±4,4	<0,01
Peso da placenta (g)	587,0±118,7	524,0±151,3	<0,01
Apgar <7,1° min (%)	16,1	17,3	0,74
Apgar <7,5° min (%)	2,0	1,8	0,89

DP: desvio padrão; *valor p obtido por one-way considerado significativo $p < 0,05$

e $21,3 \pm 22,5$ U/L), ALT ($13,6 \pm 6,0$ e $17,6 \pm 11,3$ U/L), proteinúria total ($134,6 \pm 92,7$ e $1371,0 \pm 1827,1$ mg) e LDH ($407,0 \pm 79,9$ e $473,8 \pm 187,7$ U/L) foram mais levados no grupo PE.

Não observamos diferenças significativas quanto ao ILA e IR ACM ao se comparar as gestantes dos grupos HG e PE. As gestantes do grupo PE, no entanto, apresentaram IR Art Umb significativamente mais lato do que as gestantes com HG, ($65,0 \pm 8,8$ e $61,4 \pm 9,6$, respectivamente).

Quanto ao desfecho perinatal (Tabela 2), as gestantes do grupo PE apresentaram a idade gestacional do parto mais precoce, além do peso da placenta, comprimento e peso do concepto serem inferiores ao grupo HG.

Os resultados quanto à via de parto mostraram número superior de resoluções por cesárea no grupo PE. Das pacientes com PE, 59,1% tiveram a resolução do parto por cesárea, 37,2% por parto vaginal e 3,7% por parto fórceps, enquanto que 50,3% das pacientes com HG tiveram parto vaginal, 47,5% parto cesárea e 4,0% parto fórceps.

Discussão

No presente estudo as pacientes com HG apresentaram peso e IMC superiores em relação às pacientes com PE, apesar de ambas as situações terem resultados que denotem obesidade. Fatores crônicos como a obesidade parecem influenciar no desenvolvimento dessas síndromes hipertensivas, demonstrando a importância do controle do peso e do ganho de peso durante a gravidez⁹.

As síndromes hipertensivas da gravidez também podem estar relacionadas a alterações na função de órgãos alvo. A disfunção de órgãos alvo na PE e condições adversas, que consistem em sinais e sintomas maternos, resultados laboratoriais anormais e resultados anormais da monitorização fetal podem anunciar o desenvolvimento de complicações maternas ou fetais graves¹⁰. Utilizamos o

critério para diagnóstico de PE que considera necessária a presença de proteinúria³. Publicação recente, no entanto, considera o diagnóstico de PE mesmo na ausência da mesma, desde que estejam presentes alterações laboratoriais (plaquetopenia, transaminases e creatinina) ou clínicas (edema pulmonar, cefaleia e turvação visual)⁵. Para estudos retrospectivos, no entanto, a reclassificação utilizando os critérios atuais pode ser subjetiva e este estudo se propõe a avaliar pacientes com PE na presença de proteinúria comparadas às pacientes com HG.

Durante uma gestação normal, o fluxo sanguíneo renal aumenta, levando a um aumento da taxa de filtração glomerular, que resulta em uma redução das concentrações séricas de ureia e creatinina, em média 9,0 e 0,5 mg/dL, respectivamente¹¹. No presente estudo, os níveis séricos de ureia e creatinina de ambos os grupos foram superiores aos observados no estudo citado¹¹, o que sugere um maior comprometimento renal. A presença de proteinúria superior a 300 mg/24 h nas pacientes com PE confirmou-se como o principal critério utilizado para diferenciar PE de HG¹².

No presente estudo encontramos concentrações séricas superiores de creatinina, ureia e ácido úrico no grupo PE, sugerindo que em gestações complicadas por essa condição, a glomeruloendoteliose e o vasoespasmo causam uma redução de 30% na taxa de filtração glomerular, resultando em aumento das concentrações séricas desses metabólitos¹³.

A hiperúricemia foi uma das primeiras manifestações descritas na PE. Diferentes teorias foram propostas para explicar esse achado. Duas revisões sistemáticas publicadas em 2006 e uma revisão publicada em 2007 sugerem que o ácido úrico em concentrações séricas superiores ou iguais a 5,5 mg/dL é um importante marcador para detecção de PE, porém não é um bom preditor de suas complicações¹⁴⁻¹⁶.

Com relação à função hepática, geralmente, durante uma gravidez normal, as concentrações séricas de ALT e AST permanecem normais e, portanto, quando há alguma alteração, é necessária investigação. Cerca de 20 a 30% das pacientes com PE têm a função hepática alterada enquanto que as concentrações de bilirrubina raramente aumentam¹⁷.

Neste estudo, as concentrações de ALT e AST foram significativamente superiores e a contagem de plaquetas foi significativamente inferior no grupo de gestantes com PE. O mesmo ocorreu em um estudo realizado por Bailey e Walton¹⁸. Nesse estudo 11% das pacientes com PE apresentavam baixa contagem de plaquetas ou aumento na concentração de AST, ou ambos, ao passo que se observou baixa contagem de plaquetas e alteração da função hepática em apenas uma das pacientes portadoras de HG. Em outras três pacientes desse último grupo (1,8%) foi comprovado apenas aumento na concentração de AST.

No grupo de pacientes em que a gestação não induziu a hipertensão, apenas 1,6% das pacientes incluídas tiveram alteração da função hepática. Os autores concluíram que alterações hepáticas ocorrem frequentemente em pacientes com PE e que alterações da função hepática podem ser comprovadas em pacientes com HG, porém na mesma frequência que ocorrem entre gestantes não hipertensas.

Em outro estudo, a elevação das concentrações de AST também foram significativamente superiores nas pacientes com PE comparadas às gestantes normais¹⁹. Além disso, houve um aumento nos níveis séricos de LDH entre pacientes com PE. Os níveis elevados de AST mostram que ocorre um dano hepático, e os autores acreditam que o aumento das concentrações de LDH pode ter ocorrido devido a esse dano hepático¹⁹. Esse comprometimento ocorre devido à deposição de fibrina encontrada ao longo das paredes de sinusoides hepáticos e à redução do fluxo sanguíneo hepático, que pode levar à isquemia e hemorragia periportal²⁰.

Na gravidez normal, devido à invasão trofoblástica das artérias espiraladas que leva à perda da função dos componentes musculares, bem como à dilatação e à retificação desses vasos uteroplacentários, há uma diminuição progressiva da resistência vascular e um aumento do fluxo diastólico final na última metade da gravidez²¹. No presente estudo o IR ArtUmb das pacientes com PE foi significativamente superior ao das pacientes com HG, o que sugere um desenvolvimento vascular anormal da placenta nas gestantes com PE. Há um consenso de que a PE se origina da invasão trofoblástica inadequada das artérias espiraladas maternas, que resulta em uma falha na perfusão placentária. Essa perfusão placentária inadequada é associada a um aumento na resistência vascular fetoplacentária e a uma diminuição progressiva do fluxo diastólico da artéria umbilical²², o que foi confirmado neste estudo, onde encontramos maior resistência na artéria umbilical em gestantes com PE.

Fetos com resultados anormais de doplervelocimetria da artéria umbilical estão em um risco significativamente aumentado para oligohidrâmnio, parto prematuro, menor peso ao nascimento e admissão na unidade de terapia intensiva (UTI). O uso das informações da doplervelocimetria da artéria umbilical em gravidez de alto risco tem sido associado a menos mortes perinatais, induções do trabalho de parto e admissões hospitalares^{23,24}.

As doenças hipertensivas da gravidez muitas vezes podem estar relacionadas a alterações de resultados perinatais. Gestantes com PE geralmente têm recém-nascidos com peso inferior aos de gestantes com HG ou com pressão sanguínea normal²⁵. Isso, em parte, é resultado de parto pré-termo ou de duração menor da gestação, pois o parto precoce é uma consequência da PE e do seu

único tratamento efetivo. Este resultado mascara o fato da maioria dos recém-nascidos de gestantes com PE não serem pequenos quando comparados aos de gestantes sem PE e com a mesma idade gestacional. Essa diferença no peso dos recém-nascidos pode, por outro lado, indicar que os fetos de gestantes com PE não tiveram o crescimento esperado para o seu potencial genético. O crescimento fetal é o resultado do potencial genético modulado pelo meio nutricional e endócrino ao qual ele está submetido²⁶.

O presente estudo apresenta contribuições por conter dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e resultados perinatais de gestantes com quadro hipertensivo de um hospital de referência terciária da região sudeste do Brasil com número significativo de grávidas incluídas. As limitações do estudo estão presentes na metodologia retrospectiva para análise e interpretação dos dados e ausência de seguimento prospectivo destas mulheres.

As pacientes com HG apresentam características epidemiológicas de pacientes com risco de complicações por doenças crônicas, devido à relação entre obesidade e risco de diabetes e hipertensão²⁷. Portanto, essas pacientes necessitam de acompanhamento em longo prazo. As pacientes com PE apresentam parâmetros clínicos e laboratoriais de maior gravidade, taxas superiores de cesárea e piores resultados maternos e perinatais. As pacientes com PE, portanto, precisam de rigorosa monitorização durante a gravidez, devido ao acometimento de múltiplos órgãos, com consequente alteração dos exames laboratoriais.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e à Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Referências

- Safflas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(2):460-5.
- Araujo FM, Duarte G, Nomelini J, Lôbo RB, Ramos ES. Familial occurrence of gestational hypertensive disorders in a Brazilian population. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(3):357-62.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-22.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
- American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
- Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension.* 2005;46(6):1243-49.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631-44.
- Myatt L, Redman CW, Staff AC, Hansson S, Wilson ML, Laivuori H, et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension.* 2014;63(6):1293-301.
- Lubbe WF. Hypertension in pregnancy: whom and how to treat. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;24 Suppl 1:15S-20S.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):105-45.
- Chang J, Streitman D. Physiologic adaptations to pregnancy. *Neurol Clin.* 2012;30(3):781-9.
- ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):159-67.
- August P. Preeclampsia: a "nephrocentric" view. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):280-6.
- Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):519-25.
- Thangaratnam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS; Tests in Prediction of Pre-Eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2006;113(4):369-78.
- Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(2):178-90.
- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010;375(9714):594-605.
- Bailey DJ, Walton SM. Routine investigations might be useful in pre-eclampsia, but not in gestational hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45(2):144-7.
- Aziz R, Mahboob T. Relation between preeclampsia and cardiac enzymes. *ARYA Atheroscler J.* 2008;4(1):29-32.
- Rosser ML, Katz NT. Preeclampsia: an obstetrician's perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):287-96.
- Simsek Y, Celen S, Simsek A, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Predictive value of umbilical artery Doppler for adverse perinatal outcome in patients with HELLP syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(12):1599-603.

22. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):688-94.
23. Maulik D, Mundy D, Heitmann E, Maulik D. Evidence-based approach to umbilical artery Doppler fetal surveillance in high-risk pregnancies: an update. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(4):869-78.
24. Dicke JM, Huettner P, Yan S, Odibo A, Kraus FT. Umbilical artery Doppler indices in small for gestational age fetuses: correlation with adverse outcomes and placental abnormalities. *J Ultrasound Med.* 2009;28(12):1603-10.
25. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):148-55.
26. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S77-82.
27. McClure CK, Catov JM, Ness R, Bodnar LM. Associations between gestational weight gain and BMI, abdominal adiposity, and traditional measures of cardiometabolic risk in mothers 8 y postpartum. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(5):1218-25.