



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA ABEGÃO VIOLA

***Exercício físico nos períodos pré-concepcional/gestacional e  
patologia hipertensiva na gravidez: Revisão Sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

DORA CATARINA COIMBRA ANTUNES

FEVEREIRO/2021



## Índice

	Página
Resumo.....	4
<i>Abstract</i> .....	5
Lista de Acrónimos.....	6
1. Introdução.....	7
1.1. Patologia hipertensiva na gravidez.....	7
1.2. Exercício físico na gravidez.....	10
1.3. Fisiopatologia da doença hipertensiva na gravidez.....	12
2. Métodos.....	16
3. Resultados.....	19
4. Discussão.....	27
5. Conclusão.....	37
6. Financiamento.....	38
7. Referências Bibliográficas .....	39
8. Anexos.....	44
I. Fórmula de pesquisa.....	44
II. Tabela de documentação da pesquisa.....	46
III. Fluxograma de seleção.....	47
IV. Risco de viés.....	48

## **Exercício físico nos períodos pré-concepcional/gestacional e patologia hipertensiva na gravidez: Revisão Sistemática**

**Introdução** | A patologia hipertensiva na gravidez abrange um grupo de entidades clínicas bastante prevalente, mesmo nas grávidas não pertencentes aos grupos de risco, associando-se a uma morbimortalidade materna e neonatal significativa. Até à data não foi ainda identificada nenhuma intervenção inequivocamente eficaz na prevenção desta patologia. Tendo em conta os seus efeitos fisiológicos e os mecanismos fisiopatológicos da doença hipertensiva na gravidez, o exercício físico poderá exercer um papel preventivo considerável neste contexto. Adicionalmente, trata-se de uma prática acessível à vasta maioria das grávidas e mulheres no período pré-concepcional, sendo a sua realização considerada segura e amplamente recomendada. Assim, nesta revisão pretende-se avaliar a relação entre a prática de exercício físico nos períodos pré-concepcional (até 1 ano antes da gravidez) e/ou gestacional e o desenvolvimento de patologia hipertensiva na gravidez, em mulheres previamente normotensas. **Métodos** | Foi conduzida uma pesquisa nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *ClinicalTrials.gov* e *OpenGrey* com posterior seleção das referências encontradas. Incluíram-se estudos observacionais, caso-controlo e coorte, bem como estudos clínicos controlados e randomizados, tendo-se excluído estudos com amostras constituídas total ou parcialmente por grávidas com hipertensão arterial crónica. Finalmente, procedeu-se a uma avaliação qualitativa dos resultados obtidos. **Resultados** | Relativamente ao papel do exercício físico no período pré-concepcional, a maioria dos estudos apontou para reduções de risco de pré-eclâmpsia não estatisticamente significativas e para uma ausência de efeito protetor na hipertensão gestacional. Quando se avaliou a prática de exercício em ambos os períodos (pré-concepcional e gestacional), apesar de parecer existir uma ausência de relação com a hipertensão gestacional, os resultados relativos ao risco de pré-eclâmpsia foram contraditórios. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão reportou o efeito do exercício no período gestacional, embora os resultados não tenham sido consensuais. Poucos estudos incidiram sobre a patologia hipertensiva grave, porém os resultados disponíveis pareceram demonstrar um aumento de risco de patologia grave com a prática de exercício físico de maior intensidade e/ou duração. **Conclusão** | A maioria dos estudos centralizou-se no risco de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, descurando as restantes patologias hipertensivas da gravidez associadas a maior gravidade. Os resultados obtidos não são consensuais e sublinham a necessidade de uniformizar as definições e metodologias utilizadas nos diversos estudos, de forma a poder inferir conclusões com maior rigor e precisão.

**Palavras-chave** | Gravidez; Exercício; Hipertensão; Pré-eclâmpsia; Eclâmpsia

## **Exercise in the preconception/gestational period and hypertensive disorders of pregnancy: A Systematic Review**

**Introduction** | Hypertensive disorders of pregnancy include a variety of prevalent clinical entities which are associated with significant maternal and neonatal morbimortality, even in women who do not belong to risk groups. Until now, no interventions were unequivocally effective in the prevention of these disorders. Given its physiological effects and the pathophysiological mechanisms of hypertensive disorders in pregnancy, exercise can play a significant preventive role in this regard. Furthermore, it is accessible to the vast majority of pregnant women and women in the preconception period, and its performance is widely recommended and considered safe. Thus, this review aims to evaluate the relationship between the practice of physical exercise in preconception period (up to 1 year before pregnancy) and/or gestational period and the development of hypertensive disorders of pregnancy in previously normotensive women. **Methods** | A search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov and OpenGrey databases with subsequent selection of the obtained references. Case-control and cohort studies were included, as well as controlled and randomized clinical trials, excluding studies with samples composed totally or partially of pregnant women with chronic hypertension. A qualitative evaluation of the results was carried out. **Results** | Regarding the role of physical exercise in the preconception period, most studies pointed to non-statistically significant reductions in the risk of preeclampsia and the absence of a protective effect on gestational hypertension. When evaluating exercise in both periods (preconception and gestational), although it appeared that there was an absence of relationship with gestational hypertension, the results considering the risk of preeclampsia were contradictory. Most of the studies included in this review reported the effect of exercise on the gestational period, but the findings were not consensual. Few studies have focused on severe hypertensive pathology, although the available results seemed to demonstrate an increased risk of severe disease with the practice of exercise of greater intensity and/or duration. **Conclusion** | The majority of studies focused on the risk of preeclampsia and gestational hypertension, leaving aside the remaining more severe hypertensive pathologies of pregnancy. The results are not in agreement and underline the need to standardize the definitions and methodologies used in the various studies in order to infer conclusions with greater accuracy and precision.

**Keywords** | Pregnancy; Exercise; Hypertension; Preeclampsia; Eclampsia

## Lista de Acrónimos

ACOG | *American College of Obstetricians and Gynecologists*

CENTRAL | *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CID | Coagulação intravascular disseminada

DPPNI | Descolamento prematuro de placenta normalmente inserida

EAM | Enfarte agudo do miocárdio

FC | Frequência cardíaca

HELLP | *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*

HTA | Hipertensão Arterial

IMC | Índice de massa corporal

ISSHP | *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*

KPAS | *Kaiser Physical Activity Survey*

MET | Equivalentes metabólicos

MET-h/s | Equivalentes metabólicos-hora/semana

LRA | Lesão renal aguda

OR | *Odds ratio*

PE | Pré-eclâmpsia

PAD | Pressão arterial diastólica

PAS | Pressão arterial sistólica

PIGF | *Placental growth factor*

PPAQ | *Pregnancy Physical Activity Questionnaire*

PCR | Proteína C reativa

RCF | Restrição de crescimento fetal

RCT | Estudo(s) clínico(s) controlado(s) e randomizado(s)

sEng | *Soluble endoglin*

sFlt-1 | *Soluble fms-like tyrosine kinase 1*

TA | Tensão arterial

Ta<sub>smax</sub> | TA submáxima

TGF-β | *Transforming growth factor beta*

VEGF | *Vascular endothelial growth factor*

## 1. Introdução

### 1.1. Patologia hipertensiva na gravidez

A patologia hipertensiva é a complicação médica mais comum na gravidez. Em Portugal, Póvoa *et al.* (1) reportou uma incidência de patologia hipertensiva na gravidez e puerpério de cerca de 6%, dos quais 1,5% correspondem a hipertensão arterial (HTA) crónica, 2,5% a HTA gestacional, 1,4% a pré-eclâmpsia (PE), 0,2% a pré-eclâmpsia sobreposta a HTA crónica, 0,1% a eclâmpsia e 0,1% a Síndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*). Esta entidade constitui uma importante causa de morbimortalidade materna e perinatal, tratando-se da segunda principal causa de morte na gravidez e puerpério, encontrando-se em primeiro lugar a patologia hemorrágica. (2) Segundo o relatório da Direção-Geral da Saúde 2001-2007, a doença hipertensiva na gravidez foi responsável por 23,6% das mortes maternas conhecidas em Portugal. (3)

De acordo com a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP)(4), a patologia hipertensiva na gravidez é categorizada em:

**A - HTA conhecida antes da gravidez ou diagnosticada antes das 20 semanas de gestação**, que inclui HTA crónica (essencial ou secundária), HTA da bata branca e HTA mascarada (tendo em conta a natureza do estudo, estas definições não serão exploradas).

**B - HTA com início durante ou após as 20 semanas de gestação**, que inclui:

**B1 - HTA gestacional** | HTA *de novo* depois das 20 semanas de gestação, na ausência de proteinúria e de anomalias bioquímicas ou hematológicas. A HTA é definida como pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, devendo repetir-se a medição após 15 minutos nos casos de HTA grave (PAS  $\geq 160$  mmHg ou PAD  $\geq 110$  mmHg) ou após algumas horas se HTA não grave, para confirmação do diagnóstico. Cerca de um quarto destas grávidas virá a desenvolver um quadro de pré-eclâmpsia, principalmente quando a condição hipertensiva surge antes das 34 semanas.

**B2 - Pré-eclâmpsia *de novo*** | HTA gestacional diagnosticada depois das 20 semanas de gestação, acompanhada de  $\geq 1$  das seguintes alterações enumeradas: 1) proteinúria; 2) evidência de lesão renal aguda (LRA); 3) disfunção hepática [aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase  $> 40$  IU/L]; 4) alterações neurológicas como eclâmpsia, alteração do estado mental, perda visual aguda, clónus, cefaleias graves, escotomas persistentes; 5) complicações hematológicas como trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada (CID) ou hemólise; 6) disfunção uteroplacentária traduzida em restrição de crescimento fetal (RCF), alteração fluxométrica da artéria umbilical ou morte fetal. De notar que a proteinúria poderá ser avaliada através do teste rápido de urina, no entanto, sempre que o valor seja positivo deverá ser confirmado através do *ratio* proteínas/creatinina urinário (anormal se  $\geq$

0,3mg/mg ou 30mg/mmol). A avaliação da gravidade da doença e a sua classificação em ligeira ou grave não está recomendada. Por outro lado, é sugerido que a Síndrome de HELLP seja considerada um extremo grave da pré-eclâmpsia e não uma entidade distinta. Esta síndrome é contemplada por uma combinação de todas ou algumas das alterações referidas na sua designação, associadas a HTA *de novo*.

**B3 - Pré-eclâmpsia sobreposta a HTA crónica** | Presença de alterações características de pré-eclâmpsia numa grávida com HTA crónica. Cerca de 25% das mulheres com HTA crónica desenvolve este quadro. A sua identificação comporta algumas precauções adicionais, uma vez que um aumento isolado da tensão arterial (TA), o agravamento da proteinúria nos casos de comprometimento renal associado ou a presença de RCF podem constituir complicações da própria doença hipertensiva de base, sendo insuficientes para estabelecer o diagnóstico desta entidade isoladamente.

Não obstante, quando uma mulher apresenta HTA após as 20 semanas de gestação com valores tensionais prévios desconhecidos, deverá estabelecer-se um diagnóstico de HTA gestacional ou pré-eclâmpsia e orientar-se em conformidade. Após a gravidez, deverá realizar-se um estudo apropriado, de forma a determinar a existência de uma possível HTA crónica prévia. (4)

A relevância clínica destas patologias prende-se não só com a sua incidência, mas também com a elevada morbimortalidade materna e neonatal associada. De facto, grávidas com pré-eclâmpsia têm um risco superior de desenvolver complicações graves na gravidez, nomeadamente descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI), trombocitopenia, enfarte agudo do miocárdio (EAM), hemorragia hepática, LRA, CID, edema pulmonar, síndrome respiratória aguda e pneumonia de aspiração. (5) A história pessoal de pré-eclâmpsia está associada a um aumento do risco futuro de HTA, doença cardiovascular isquémica, EAM, tromboembolismo venoso e morte. (6) No estudo publicado por Mackay *et al.* (7) foram reportadas 4 024 mortes relacionadas com a gravidez num período de 14 anos, das quais 19,6% ocorreram por complicações associadas a pré-eclâmpsia/eclâmpsia (38,7% devidas a eventos cerebrovasculares, 12,5% a falência hepática ou renal e 7,1% a síndrome de HELLP).

É importante relembrar que a vivência de formas graves da patologia, nomeadamente “*near-death experiences*”, pode originar consequências psicológicas com impacto negativo na experiência da maternidade como ansiedade, isolamento, depressão, dificuldades na amamentação e na relação entre mãe e filho. (8)

Relativamente ao impacto da patologia hipertensiva na descendência, Yücesoy *et al.* relatou uma diminuição da idade gestacional ao parto e do peso ao nascimento nos casos de

pré-eclâmpsia comparativamente ao grupo controlo ( $p < 0,001$ ). Outras complicações como RCF, taquicardia fetal, baixo Índice de Apgar ao 1º e 5º minutos de vida e admissão na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais foram também mais frequentemente observadas nos casos de pré-eclâmpsia grave ( $p < 0,05$ ). (9) De acordo com a *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), o fenómeno de isquémia uteroplacentária que ocorre na pré-eclâmpsia está na origem de algumas das complicações obstétricas frequentemente associadas a esta entidade clínica como a RCF, o oligoâmnios, o DPPNI e o estado fetal não tranquilizador, com conseqüente aumento do risco de parto pré-termo espontâneo ou induzido. (10) Uma revisão sistemática focada nos desfechos da descendência exposta a HTA materna a médio e a longo prazo reporta que a patologia hipertensiva na gravidez parece ter um impacto negativo na saúde cardiovascular, neurológica/comportamental e imunológica, apesar de os resultados não serem globalmente consistentes. Parece existir uma associação entre a ocorrência de pré-eclâmpsia e menor função cognitiva na descendência e uma elevação da TA nos filhos de mães cuja gravidez foi complicada por HTA gestacional. (11)

A potencial gravidade deste grupo de patologias, mesmo com instituição da correta terapêutica, reforça a necessidade de definir estratégias para identificação e sinalização das grávidas que, por apresentarem fatores de risco, necessitam de uma vigilância personalizada, de forma a evitar ou a minorar estas complicações. Dado o seu potencial vasodilatador, o uso de aspirina em baixa dose (100-150mg/dia) é atualmente recomendado para profilaxia da pré-eclâmpsia, idealmente com início antes das 16 semanas e até ao final da gestação, nas mulheres com alto risco de desenvolver esta complicação, nomeadamente as que apresentem antecedentes de pré-eclâmpsia, comorbilidades pré-existentes (HTA crónica, doença renal ou diabetes mellitus pré-gestacional, síndrome antifosfolipídico ou obesidade), gravidez múltipla ou obtida por técnicas de reprodução assistida. Recomenda-se ainda a suplementação diária com cálcio 1,2-2,5 g se ingestão insuficiente ( $< 600\text{mg/dL}$ ) ou presença de fatores de risco associados e a prática de exercício físico regular. (4) As *guidelines* da ACOG vão de encontro às supracitadas apesar de algumas diferenças nos critérios de prescrição (Tabela 1). (10)

Tabela 1 – Critérios para prescrição de aspirina na gravidez

<b>≥ 1 fatores de alto risco:</b>	<b>≥ 2 fatores de risco moderado:</b>
Pré-eclâmpsia prévia	Primeira gravidez
Gravidez múltipla	Idade ≥ 35 anos
Doença renal ou autoimune	Índice de Massa Corporal (IMC) $> 30\text{ Kg/m}^2$
Diabetes mellitus	História familiar de pré-eclâmpsia
HTA crónica	Características sociodemográficas e fatores da história pessoal associados a maior risco

Critérios para prescrição de aspirina em baixa dose como profilaxia da pré-eclâmpsia na gravidez. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin* [No. 222]. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e60. (10)

Simultaneamente, a elevada prevalência da patologia hipertensiva na gravidez, não restrita a grupos de alto risco, justifica a identificação de formas de prevenção acessíveis a todas as grávidas e mulheres em período pré-gestacional. Segundo o boletim mais recente da ACOG, até à data não foi identificada nenhuma intervenção inequivocamente eficaz na eliminação do risco de pré-eclâmpsia. O uso de metformina, sildenafil e estatinas mantém-se somente no domínio da investigação, não devendo ser recomendado ou prescrito fora desse contexto. (10)

## 1.2. Exercício físico na gravidez

A prática de exercício físico durante a gravidez está associada a diversos benefícios para a grávida e para o feto, destacando-se o aumento da incidência de parto vaginal e a redução do número de partos pré-termo. (12) A norma Nº 367 de 2019 da *Canadian Guideline for Physical Activity throughout Pregnancy* (13) recomenda a prática de atividade física a todas as mulheres grávidas sem contra-indicações, incluindo mulheres previamente inativas (recomendação forte, evidência de qualidade moderada), com excesso de peso ou obesidade (recomendação forte, evidência de baixa qualidade) e com diabetes mellitus gestacional (recomendação fraca, evidência de baixa qualidade). É indicada a prática cumulativa de  $\geq 150$  minutos/semana de intensidade moderada, definida como atividade intensa o suficiente para provocar um aumento notório da frequência cardíaca (FC) ou atividade que permite falar, mas não cantar, durante o exercício, de forma a atingir benefícios significativos. A prática cumulativa deve ser de no mínimo três dias, embora seja encorajada uma vida ativa diária, podendo ser incorporados exercícios aeróbios e de resistência para maximizar os efeitos desejados. Adicionar ioga e/ou exercícios de flexibilidade poderá ser benéfico, sendo a prática diária de exercícios de fortalecimento do pavimento pélvico também recomendada para a redução do risco de incontinência urinária. (13) De salientar a importância de uma avaliação clínica completa antes de recomendar um programa de exercício físico à grávida, particularmente nas mulheres previamente sedentárias que deverão seguir um programa de progressão gradual até atingir o tempo e intensidade recomendados. (14)

As grávidas que apresentem alguma das contra-indicações absolutas (Tabela 2) poderão continuar as suas atividades quotidianas, devendo, no entanto, abster-se da prática de atividade física de maior intensidade. Às grávidas com contra-indicações relativas (Tabela 2) é recomendada a discussão da prática de exercício físico de intensidade moderada ou superior com o seu Médico Assistente. Evidentemente, existem algumas atividades que acarretam riscos específicos para a grávida e para o feto, estando proscritas na gravidez. Destas salientam-se a prática de *scuba-dive*, atividades com contacto físico ou risco de queda,

incluindo o ciclismo. A prática de exercício de intensidade superior à recomendada deve ser discutida previamente com o Médico Assistente. (13)

Tabela 2 – Contraindicações absolutas e relativas para a prática de exercício físico na gravidez

<b>Contraindicações absolutas</b>	<b>Contraindicações relativas</b>
Rotura de membranas	Abortos de repetição
Trabalho de parto pré-termo	HTA gestacional
Hemorragia vaginal persistente não explicada	História pessoal de parto pré-termo espontâneo
Outras patologias cardiovasculares, respiratórias ou sistêmicas graves	Patologias cardiovasculares ou respiratórias não graves
Incompetência cervico-ístmica	Anemia sintomática
RCF	Malnutrição
Diabetes mellitus tipo 1 não controlada	Perturbações do comportamento alimentar
Gravidez múltipla ≥ 3 fetos	Gravidez gemelar
HTA não controlada	Outras condições médicas significativas
Pré-eclâmpsia	
Placenta prévia	
Patologia tiroideia não controlada	

Contraindicações absolutas e relativas para a prática de exercício físico na gravidez. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras VJ, Gray CE, *et al.* 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Br J Sports Med.* 2018;52(21):1339-46. (13)

É essencial, aquando da recomendação da prática de exercício físico, que o médico alerte a grávida para a necessidade de manter uma boa hidratação, evitar longos períodos em posição supina e conhecer os sinais de alerta que deverão motivar a suspensão imediata da atividade física, nomeadamente hemorragia vaginal, dor abdominal, contrações dolorosas e regulares, perda de líquido amniótico, dispneia, tonturas, cefaleias, toracalgia, fraqueza muscular que afete o equilíbrio e dor ou edema nos membros inferiores. (14)

Apesar dos benefícios conhecidos e das recomendações referidas, muitas grávidas não praticam exercício físico. Num estudo prospetivo de 2007, Gouveia *et al.* (15) relata que 23,8% das grávidas inquiridas praticavam exercício antes da gravidez e que apenas 16,6% mantiveram a atividade durante a gestação. Foi solicitado às participantes que citassem efeitos do exercício físico durante a gravidez e quais as fontes onde teriam obtido a respetiva informação, verificando-se que 48% estavam pouco informadas e 37% não tinham qualquer informação ou estavam mal-informadas. A fonte de informação mais citada foi a comunicação social/folhetos informativos (65,8%), sendo a fonte médica referida em 13,9%. Broberg *et al.* avaliou a adesão de 7 915 grávidas às recomendações dinamarquesas sobre a prática de exercício físico na gravidez, tendo-se verificado que a multiparidade, os antecedentes de aborto espontâneo, as técnicas de reprodução assistida, os hábitos tabágicos prévios à gravidez, o excesso de peso (IMC 22,5-29,9 Kg/m<sup>2</sup>) e a menor habilitação literária se encontravam estatisticamente associados a uma menor probabilidade de cumprimento das respetivas recomendações nacionais. (16)

### 1.3. Fisiopatologia da doença hipertensiva na gravidez

Embora a fisiopatologia da doença hipertensiva na gravidez e das suas complicações não se encontre ainda completamente esclarecida, é inquestionável o papel da placenta no desenvolvimento desta condição clínica. Foi proposto um modelo de doença constituído por dois estadios, o primeiro associado à implantação anormal da placenta e o segundo à disfunção endotelial subsequente, que por sua vez condiciona o vasospasmo, a coagulopatia e o aumento da permeabilidade sistémica responsáveis pela clínica da pré-eclâmpsia/eclâmpsia. (17)

A correta implantação da placenta depende da invasão do trofoblasto e do *remodeling* das artérias uterinas espiraladas. Neste processo, o citotrofoblasto extravilositário invade as artérias uterinas espiraladas da decídua e do miométrio. Estas células fetais adotam um fenótipo endotelial, substituindo as células endoteliais das artérias que, desta forma, aumentam em diâmetro e reduzem a sua resistência, permitindo o aumento do fluxo sanguíneo uterino (Figura 1). (18) Na pré-eclâmpsia este processo é superficial ou mesmo inexistente, não atingindo o miométrio e prejudicando a circulação uteroplacentária. Gerretsen *et al.* (19) demonstrou, em 1981, uma relação significativa entre a pré-eclâmpsia e a ausência das alterações fisiológicas nas artérias uterinas espiraladas. De facto, como descrito numa revisão por Cheng *et al.*, as placentas pré-eclâmpicas podem ser descritas em três categorias microscópicas: 1) diferenciação trofoblástica deficiente, com acumulação excessiva de trofoblastos imaturos e redução na invasão; 2) alterações vasculares incluindo *remodeling* deficiente das artérias uterinas espiraladas, lesão endotelial, proliferação das células da íntima, necrose e aterosclerose; 3) lesões por hipóxia da placenta como enfartes placentários, necrose leucocitoclástica decidual e pseudoquistos coriônicos. (17)

As alterações a nível dos fatores pró e antiangiogénicos parecem ter influência na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. O *Soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) é um fator antiangiogénico, produzido pela placenta, que se liga e antagoniza os efeitos do *vascular endothelial growth factor* (VEGF), fator favorecedor da vasodilatação e necessário na manutenção da fenestração do endotélio sinusoidal presente no glomérulo, fígado e cérebro, bem como do *Placental growth factor* (PlGF), ambos fatores angiogénicos necessários à invasão e *remodeling* das artérias espiraladas. O sFlt-1 encontra-se aumentado na pré-eclâmpsia e o PlGF reduzido, mesmo várias semanas antes do início do quadro clínico, verificando-se uma associação entre a dimensão da alteração e a gravidade da doença. (18) A hipóxia ou isquémia placentárias estimulam a expressão de VEGF mas sobretudo de sFlt-1, favorecendo um ambiente antiangiogénico. (17) O *soluble endoglin* (sEng) é outro fator antiangiogénico que se encontra também elevado nesta patologia, ligando-se e antagonizando o *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ).

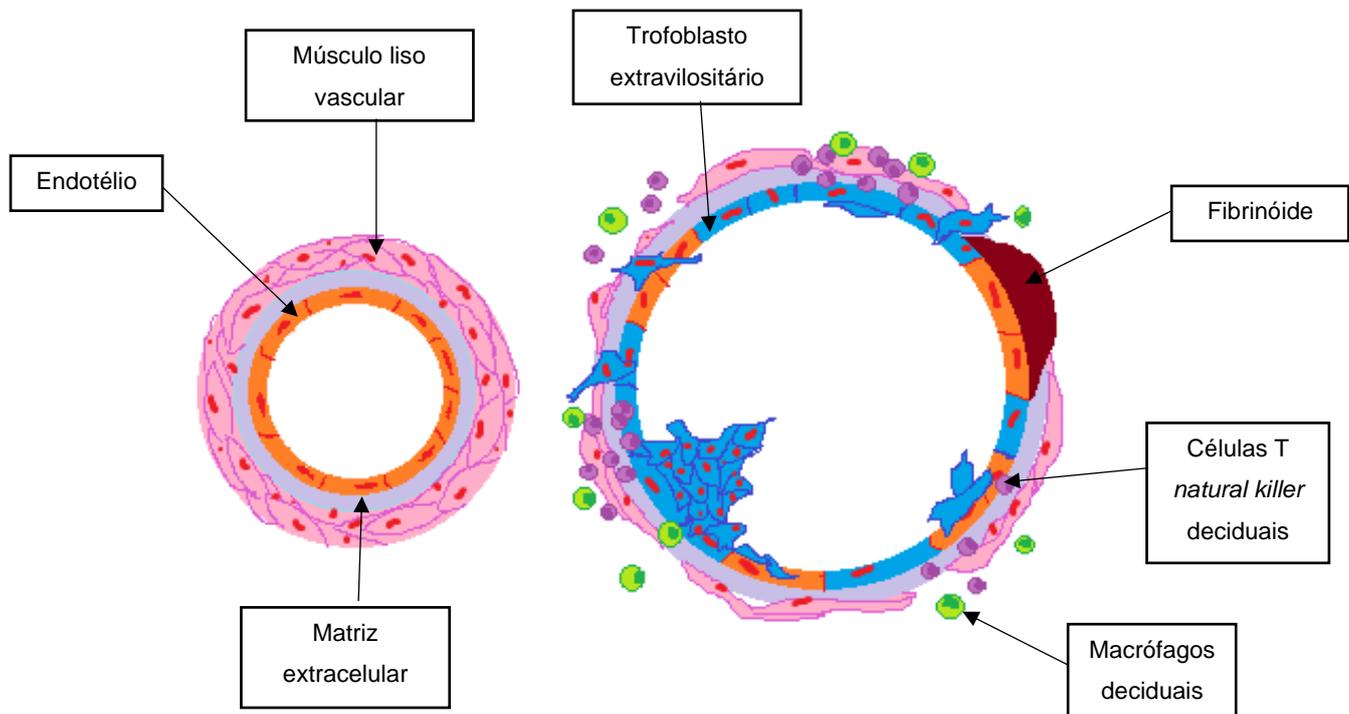


Figura 1. Células envolvidas no *remodeling* das artérias uterinas espiraladas. Adaptado de Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace AE, James JL. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction*. 2010;140(6):803-13. (20)

Como descrito por Braunthal *et al.* (21), as alterações hormonais decorrentes da gravidez provocam uma vasodilatação sistêmica com conseqüente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e expansão do volume plasmático. Esta ativação resulta no aumento do volume sistólico, para o qual também contribui a hipertrofia da parede ventricular cardíaca. O aumento de volume provoca ainda uma anemia fisiológica que resulta no aumento da FC. Estas alterações condicionam um aumento do débito cardíaco que compensa a redução da resistência periférica. No entanto, e apesar da compensação referida, a TA normalmente diminui durante a gravidez. Na pré-eclâmpsia, é favorecido um estado de vasoconstrição sistêmica, verificando-se uma ausência ou mesmo inversão da redução fisiológica da resistência vascular periférica e da TA. (18) Numa gravidez normal há uma redução da resposta a vasopressores, como a angiotensina II e as catecolaminas, em parte devido à ação de prostaglandinas vasodilatadoras, contrariamente ao que se verifica na pré-eclâmpsia, na qual ocorre uma redução dos níveis de prostaciclina nos tecidos maternos, fetais e líquido amniótico, provocando um desequilíbrio a favor dos fatores vasoconstritores. A disfunção endotelial, associada à redução das prostaciclina e do óxido nítrico, conduz a um aumento da resposta a vasopressores com fenômenos de vasospasmo e redução da perfusão com lesão orgânica e vascular. (22)



Por outro lado, a prática de exercício físico é eficaz na redução da TA, na diminuição da resistência à insulina e no decréscimo dos níveis de colesterol LDL e triglicéridos, podendo atuar através da atenuação ou eliminação de fatores de risco modificáveis para patologia hipertensiva na gravidez, como a obesidade, a resistência à insulina ou a HTA pré-existente.

Em forma de resumo, a patologia hipertensiva na gravidez compreende um grupo de entidades clínicas bastante prevalente, mesmo nas grávidas que não se encontram nos grupos de risco, apresentando uma significativa morbimortalidade materna e neonatal associada. Até à data, não foi ainda identificada qualquer intervenção com efeitos inequívocos e passível de ser recomendada a todas as grávidas como fator preventivo da doença hipertensiva na gravidez e das suas complicações. Considerando os seus efeitos fisiológicos e os mecanismos fisiopatológicos associados à doença hipertensiva da gravidez, o exercício físico poderá ter um efeito considerável na prevenção desta entidade. Por outro lado, trata-se de uma prática acessível à vasta maioria das grávidas e mulheres no período pré-concepcional, sendo considerada uma experiência segura e altamente recomendada.

Tendo em conta as diferenças na fisiopatologia, formas de prevenção e seguimento da HTA prévia à gravidez ou diagnosticada antes das 20 semanas de gestação, e atendendo a que o objetivo deste estudo se prende com a avaliação do impacto da prática de exercício físico na fisiopatologia da doença hipertensiva que se desenvolve durante a gestação, foram excluídas as mulheres com o diagnóstico de HTA crónica. Por conseguinte, este estudo tem por objetivo principal a avaliação da relação entre a prática de exercício físico nos períodos pré-concepcional e/ou gestacional e o desenvolvimento de patologia hipertensiva na gravidez, em mulheres previamente normotensas.

## 2. Métodos

Na realização desta revisão sistemática foram seguidas as recomendações da *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* – PRISMA. (25)

### 2.1. Protocolo e registo

Protocolo da revisão sistemática registado na plataforma PROSPERO. Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020203850](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020203850)

### 2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos observacionais, caso-controlo e coorte, bem como estudos clínicos controlados e randomizados (RCT). Apenas foram incluídos estudos em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos estudos com amostras animais ou constituídas total ou parcialmente por grávidas com HTA crónica. Relativamente aos estudos que incluem o período pré-concepcional, foram incluídos apenas os que avaliam o período de até um ano prévio à gravidez.

Não foi colocada restrição relativamente ao tipo de exercício praticado ou à idade das participantes. Todos os estudos até à data, de 1956 a 2020, foram incluídos.

### 2.3. Pesquisa

Foi conduzida uma pesquisa nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *ClinicalTrials.gov* e *OpenGrey*.

Para formulação da estratégia de pesquisa foi seguida a estratégia PICO:

- (P)** - Mulheres grávidas previamente normotensas;
- (I)** - Prática regular de exercício físico de qualquer tipo ou intensidade;
- (C)** – Ausência de prática de exercício físico regular;
- (O)** – Desenvolvimento de patologia hipertensiva na gravidez.

Foi realizada uma pesquisa utilizando os termos “*exercise*”, “*gestational hypertension*”, “*pre-eclampsia*”, “*eclampsia*” e “*HELLP syndrome*”, respetivos sinónimos e termos MeSH. O termo “*exercise*” foi associado através do operador booleano AND a cada um dos restantes termos referidos.

As equações de pesquisa utilizadas para cada base de dados encontram-se em anexo (Anexo I), assim como a tabela de documentação da pesquisa (Anexo II – Tabela 4).

## 2.5. Seleção

Todas as referências bibliográficas obtidas foram importadas para o *software* de gestão de referências *EndNote Web®*. O processo de seleção foi dividido em duas fases: triagem e elegibilidade. Na fase de triagem foram removidas as referências duplicadas e foi realizada uma primeira seleção com base na leitura dos títulos e resumos dos artigos. Os artigos que passaram à fase de elegibilidade foram analisados na íntegra. Foram incluídos no processo de seleção dois revisores adicionais (orientadora e coorientadora do presente trabalho), de forma a minimizar o viés do estudo e garantir a concordância na seleção efetuada.

Para documentação do processo de seleção foi utilizado o diagrama de fluxo de 2009 da PRISMA (25), traduzido para português.

## 2.6. Extração e síntese

De cada artigo incluído foi extraído:

1) Informação geral (base de dados de onde foi extraído o artigo, título, primeiro autor, ano da publicação);

2) Características do estudo (tipo de estudo, tamanho da amostra, período de prática de exercício físico, tipo de exercício avaliado e sua intensidade, definição da intensidade, resumo da intervenção e outras intervenções analisadas, tipo de patologia(s) hipertensiva(s) considerada(s) e respetivos critérios de diagnóstico);

3) Resultados/*Outcome data* (desfechos primários e secundários considerados e respetivos resultados).

Os dados recolhidos foram sintetizados utilizando o *Microsoft Excel Software®*, onde foi registado, para cada artigo:

- Base de dados de onde foi extraído, título, data de publicação;
- Tipo de estudo (categorias: coorte, caso-controlo, RCT);
- Tamanho da amostra;
- Período da prática de exercício físico (categorias: pré-concepcional, gestacional ou ambos; período especificado em semanas se referido no artigo);
- Tipo de exercício físico (categorias: cardio, flexibilidade, equilíbrio, coordenação, força e não definido; nos artigos em que foi utilizado um questionário próprio, o tipo de exercício foi descrito de acordo com a definição do questionário);
- Intensidade do exercício (categorias: sedentarismo, leve, moderado, vigoroso e não definido) e definição da mesma;
- Resumo da intervenção e outras intervenções consideradas;

-Tipo de patologia(s) hipertensiva(s) considerada(s) (categorias: HTA gestacional, pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia, síndrome de HELLP);

- *Outcomes* primários e secundários e respetivos resultados se associado ao objeto de estudo da revisão.

## **2.7. Avaliação do risco de viés**

O risco de viés de cada RCT foi avaliado com base na CONSORT 2010 *checklist*. (26) Tendo em conta os vieses mais comuns encontrados nos RCT (viés de seleção, viés de *performance*, viés de deteção, viés de atrito e viés de relato), para cada um dos artigos foi avaliada a presença ou ausência da descrição de:

1) Medidas dos *outcomes* primários e secundários pré-especificadas, incluindo como e quando foram avaliadas (Item 1);

2) Método utilizado para a geração de sequência randomizada de alocação (Item 2);

3) Mecanismo utilizado para implementar a sequência de alocação randomizada (Item 3);

4) Quem gerou a sequência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes (Item 4);

5) Forma como foi feita a ocultação após as intervenções serem atribuídas, nos casos de estudos cegos (Item 5);

6) Para cada grupo, o número de participantes que foram randomizados, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o *outcome* primário (Item 6);

7) Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, juntamente com as razões que as motivaram (Item 7).

Para avaliação do risco de viés de cada estudo observacional foi utilizada a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*. (27)

## **2.8. Outcomes**

Foi considerado como *outcome* primário o impacto da prática regular de exercício físico no desenvolvimento de patologia hipertensiva na gravidez.

## **2.9. Publicação**

A presente revisão encontra-se atualmente em formatação para submissão à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (revista indexada Q3, fator de impacto 0,85).

### 3. Resultados

Através da pesquisa nas bases de dados referidas, foram identificadas 1 170 referências, das quais 552 foram removidas por serem duplicadas. Na fase de triagem, com base nos títulos e resumos dos artigos, foram excluídas 488 referências, resultando num total de 64 referências para avaliação subsequente. De seguida, na fase de elegibilidade, na qual os artigos foram analisados integralmente, foram excluídas 38 referências. Desta forma, foram incluídos na análise qualitativa 26 artigos. As várias fases de seleção e os motivos de exclusão encontram-se descritos em diagrama de fluxo, que se encontra em anexo (Anexo III – Fig.3).

Conforme descrito anteriormente, o risco de viés foi avaliado através da CONSORT 2010 *checklist* (26) no caso dos RCT e através da *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (27) para os estudos observacionais. A análise foi sumariada em gráficos que se encontram em anexo (Anexo IV – Figura 4).

De forma a facilitar a sistematização dos dados extraídos dos artigos selecionados foram criados três grupos, com base no período da prática de exercício físico (pré-concepcional, gestacional ou ambos). As características destes estudos e os seus principais resultados encontram-se sumariados na Tabela 3.

#### **Foram incluídos dois estudos que avaliam o impacto da prática de exercício físico regular no período pré-concepcional.**

No estudo de Hegaard *et al.* (28), cada grávida preencheu um questionário às 12-18 semanas de gestação. Foi pedido a cada participante que selecionasse, de entre quatro opções, a descrição mais apropriada para a ocupação nos seus tempos livres, sendo atribuído um nível de intensidade a cada opção. Já no estudo de Rudra *et al.* (29), a prática de exercício físico no ano prévio à gravidez foi avaliada em visitas hospitalares no período pós-parto, tendo sido solicitada informação acerca do tipo, frequência, duração e nível de esforço – avaliado através da Escala de Borg.

#### **Foram incluídos seis estudos que avaliam o impacto da prática de exercício físico regular nos períodos pré-concepcional e gestacional.**

No estudo de Saftlas *et al.* (30), as participantes derivaram de uma coorte recrutada e submetida a entrevista antes das 16 semanas de gestação, com recolha de informação acerca da prática de atividade física nos períodos pré-concepcional/gestacional e atividade laboral.

Sorensen *et al.* (31) englobou 584 grávidas no seu estudo que foram entrevistadas no internamento pós-parto, tendo sido recolhidos dados acerca da prática de atividades

recreacionais, velocidade e duração de caminhadas diárias e número de lanços de escadas subidos diariamente, referentes ao ano anterior e às primeiras 20 semanas de gravidez.

Dois estudos avaliaram a prática de exercício através do *Kaiser Physical Activity Survey* (KPAS). Currie *et al.* (32) aplicou o questionário a 1 749 grávidas às 20 semanas de gestação e os resultados foram divididos em tercís, de acordo com o *score* obtido no KPAS (pontuação de 1 a 5 para cada domínio e 4 a 20 para a atividade total), considerando os períodos pré-concepcional e gestacional. Já Fortner *et al.* (33) incluiu 1 043 grávidas hispânicas. A atividade física de cada participante foi avaliada antes das 24 semanas de gestação e os resultados foram apresentados em quartis de acordo com o *score* obtido.

Chasan-Taber *et al.* (34) incluiu no seu estudo 1 240 grávidas a quem foi aplicado o *Pregnancy Physical Activity Questionnaire* (PPAQ) para avaliação da prática de exercício físico desde o ano prévio à gravidez até à data de recrutamento, que decorreu em média pela 12<sup>a</sup> semana de gestação.

No RCT de Perales *et al.* (35) foram incluídas 1 502 grávidas. As participantes incluídas no grupo de intervenção foram submetidas a 3 sessões semanais de exercício supervisionado, com 50-55 minutos de duração e intensidade leve a moderada, da 9<sup>a</sup> à 38<sup>a</sup>-39<sup>a</sup> semana de gestação. Todas as grávidas foram também questionadas acerca da prática de exercício prévio à gravidez.

### **Foram incluídos dezasseis estudos que avaliam o impacto da prática de exercício físico regular no período gestacional.**

Destes, três corresponderam a estudos caso-controlo. No estudo de Shafayi *et al.* (36) foram incluídas 401 grávidas com  $\geq 20$  semanas de gestação. Marcoux *et al.* (37) incluiu no seu estudo 931 grávidas questionadas acerca da prática de exercício físico regular ( $\geq 1$  vez/mês) nas primeiras 20 semanas de gestação. Já no estudo de Spracklen *et al.* (38) participaram 653 grávidas inquiridas acerca da prática de exercício físico, atividade ocupacional e tarefas domésticas, durante toda a gravidez. Neste foram criadas duas variáveis, uma relativa às horas diárias de atividade sedentária (24 - horas laborais em ortostatismo - horas não laborais em ortostatismo) e outra às horas diárias de atividade física (horas de prática de atividade física + horas laborais em ortostatismo + horas não laborais em ortostatismo).

Neste grupo foram também englobados quatro estudos coorte. No estudo de Do *et al.* (39) foram incluídas 189 grávidas com diabetes mellitus, cuja atividade física e grau de sedentarismo foram avaliados através do PPAQ, em 3 momentos diferentes da gravidez (10, 26 e 31 semanas). O estudo de Østerdal *et al.* (40) compreendeu 85 139 grávidas, cuja atividade física no período gestacional foi avaliada às 12 e às 30 semanas de gestação. O

estudo de Bisson *et al.* (41) englobou uma amostra de 61 grávidas, cuja prática de exercício físico na gravidez foi avaliada pelas 16 semanas de gestação, através do PPAQ. Na mesma altura foi avaliada a TA em repouso e em esforço, bem como as medidas antropométricas de cada grávida. A TA em repouso foi novamente avaliada às 36 semanas. Foram calculadas a TA submáxima ( $T_{a_{smxm}}$ ), definida como TA correspondente a atividades no limite superior da intensidade moderada, e a resposta relativa da TA ao exercício. Por fim, Magnus *et al.* (42) inquiriu no seu estudo 59 573 grávidas através de um questionário, aplicado em média às 17 semanas de gestação.

Foram ainda incluídos nove RCT. O estudo de Wang *et al.* (43) compreendeu 300 grávidas com  $IMC \geq 24 \text{ Kg/m}^2$ . As participantes do grupo controlo não foram desencorajadas da prática de exercício físico. Já no grupo de intervenção foi implementado um programa supervisionado de ciclismo com bicicleta estática de 30 a 45-60 minutos e exercícios de várias intensidades, com  $\geq 3$  sessões semanais, do primeiro trimestre da gravidez até às 36-37 semanas de gestação.

No estudo de Tomić *et al.* (44) foram incluídas 360 grávidas, recrutadas pela 6<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> semana de gestação. O grupo de intervenção foi submetido a um plano supervisionado até ao término da gravidez, constituído por 3 sessões semanais de 50 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada e flexibilidade. O grupo controlo foi instruído para não realizar quaisquer rotinas de exercício físico.

No estudo de Stutzman *et al.* (45) participaram 22 grávidas previamente sedentárias ( $\leq 2$  sessões de exercício aeróbico por semana), das quais 12 apresentavam excesso de peso ou obesidade ( $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) e 10 apresentavam um IMC normal ( $18,5\text{-}24,9 \text{ Kg/m}^2$ ). As grávidas no grupo de intervenção realizaram um programa de caminhadas, com 5 caminhadas semanais de intensidade leve e distância crescente, com início pelas  $20 \pm 2$  semanas de gestação e com uma duração de 16 semanas.

No estudo de Yeo *et al.* (46) foram incluídas 79 grávidas com risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia (pré-eclâmpsia na gravidez anterior, nível de *fitness* cardiovascular inferior à média e estilo de vida sedentário), que foram divididas em dois grupos. A cada grupo foi atribuído um plano de exercício, das 18 semanas de gestação até ao final da gravidez, constituído por caminhadas de intensidade moderada no *Walking Program* e por exercícios de flexibilidade no *Stretching Program*, 5 vezes por semana.

Petrella *et al.* (47) estudou 63 grávidas com  $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ . Ao grupo de intervenção foi recomendada a prática de 3 sessões semanais de 30 minutos de atividade física de intensidade moderada e uma dieta específica e controlada. A avaliação inicial ocorreu às 12 semanas de gestação e a intervenção durou até ao final da gravidez.

O estudo de Barakat *et al.* (48) contemplou 840 grávidas. Foi atribuído ao grupo de intervenção um programa de exercício constituído por 3 sessões semanais de 50-55 minutos com exercícios aeróbicos, de resistência muscular e de flexibilidade, de intensidade moderada, entre as 9-11 e as 38-39 semanas de gestação. A prática de exercício não foi desencorajada no grupo controlo, mas implicava exclusão do estudo se  $\geq 3$  sessões semanais com pelo menos 20 minutos de duração.

O estudo de Melo *et al.* (49) englobou 187 grávidas previamente sedentárias distribuídas em 3 grupos. Nos grupos A e B foram realizadas 3 sessões semanais supervisionadas de caminhada de intensidade moderada com início às 13 e às 20 semanas de gestação, respetivamente.

No estudo de da Silva *et al.* (50) participaram 639 grávidas. O grupo de intervenção foi sujeito a um programa de exercício com início às 16-20 semanas de gestação e com  $\geq 16$  semanas de duração que incluía 3 sessões semanais supervisionadas, com 1 hora de duração e de intensidade moderada, englobando atividades aeróbicas, exercícios de resistência e de flexibilidade.

O estudo de Price *et al.* (51) abrangeu 91 grávidas sedentárias (prática  $\leq 1$ /semana nos 6 meses prévios). O grupo de intervenção realizou 4 sessões semanais de 45-60 minutos de exercício supervisionado de intensidade moderada, entre a 12<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> e a 36<sup>a</sup> semanas de gestação. Ao grupo controlo foi indicado que não praticasse exercício físico regular.

Como descrito previamente, a patologia hipertensiva na gravidez tem na sua génese um estado pró-inflamatório. Num estudo de 2001, Teran *et al.* (52) demonstrou que as mulheres com pré-eclâmpsia apresentavam valores de proteína C reativa (PCR) significativamente superiores relativamente às mulheres com gravidez normal e às não grávidas. Por outro lado, a prática de exercício físico está associada a uma redução de PCR na população geral, mesmo quando não acompanhada de perda de peso. (53) Seguindo este fundamento teórico, vários autores estudaram a relação entre a prática de exercício físico e a redução dos valores de PCR, como marcador de patologia inflamatória na gravidez, nomeadamente pré-eclâmpsia.

No estudo de Wang *et al.* (54) participaram 537 grávidas que responderam a um questionário para avaliação da prática de 14 atividades físicas desde os 3 meses prévios à gravidez até à 13<sup>a</sup>-17<sup>a</sup> semana de gestação, altura em que este foi aplicado. A PCR foi doseada pela 17<sup>a</sup>-18<sup>a</sup> semana de gestação. Após ajuste às covariáveis consideradas, apenas o exercício no período pré-concepcional demonstrou uma associação significativa com a redução dos níveis de PCR. Neste período, a atividade vigorosa apresentou uma associação

estatisticamente significativa com os níveis de PCR (*Odds ratio* (OR) ajustado 0,91; IC 95% 0,84-0,98), ao contrário da atividade ligeira.

No estudo de Hawkins *et al.* (55) foram incluídas 290 grávidas inativas e de alto risco para desenvolvimento de diabetes gestacional (143 no grupo de intervenção e 147 no grupo controlo). O recrutamento ocorreu às 11 semanas de gestação, tendo sido realizada uma sessão inicial com aplicação do *Tailoring Questionnaire* e PPAQ, este último repetido 12 semanas depois. No grupo de intervenção foi encorajada a prática de  $\geq 30$  minutos de exercício físico de intensidade moderada na maioria dos dias da semana, sendo que a atividade praticada foi deixada ao critério de cada participante. Não se verificou uma diferença significativa nos valores basais de PCR entre os dois grupos. Após a intervenção de 12 semanas, a PCR diminuiu 0,09 mg/dL no grupo de intervenção e aumentou 0,08 mg/dL no grupo controlo, sendo esta diferença não significativa ( $p=0,14$ ). A distinção entre os grupos foi mais evidente nas mulheres obesas ( $p=0,06$ ) comparativamente às com excesso de peso ( $p=0,94$ ). As participantes que reduziram a prática de exercício do tipo *sports/exercise* apresentaram um aumento de PCR de 0,09 mg/dL, contrariamente às que aumentaram ou mantiveram esta prática, nas quais se verificou uma redução de 0,08 mg/dL ( $p=0,046$ ).

Tabela 3 – Caracterização dos estudos incluídos e principais resultados

Artigo	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Período de exercício	Patologia	Resultados
<b>Estudos que avaliam o período pré-concepcional</b>						
<b>Hegaard et al. (28)</b>	2010	Coorte	2 793	Pré-concepcional 1 ano	PE	Ø ≠ sig. na prática ligeira (OR ajustado 1,0; IC 95% 0,6-1,8) e moderada-vigorosa (OR ajustado 0,60; IC 95% 0,3-1,4).
<b>Rudra et al. (29)</b>	2005	Caso-controlo	714 (244 casos/ 470 controlos)	Pré-concepcional 1 ano	PE	Esforço vigoroso: ↓ de risco de 67%; Esforço muito vigoroso: ↓ de risco de 78%; Esforço moderado: ↓ ns do risco vs. esforço ligeiro; $p_{trend} < 0,001$ para níveis de esforço e $p_{trend} < 0,01$ para gasto energético.
<b>Estudos que avaliam os períodos pré-concepcional/gestacional</b>						
<b>Saftlas et al. (30)</b>	2004	Caso-controlo	2 638 (2 422 controlos, 172 HTA gestacional e 44 PE)	1 ano - 16ª semana	PE e HTA gestacional	Exercício no período gestacional e em ambos os períodos: ↓ ns no risco de PE; Efeito protetor vs. sedentarismo no período gestacional; Ø de efeito protetor no período pré-concepcional; Ø efeito protetor na HTA gestacional.
<b>Sorensen et al. (31)</b>	2003	Caso-controlo	584 (201 casos/ 383 controlos)	1 ano - 20ª semana	PE	Prática gestacional: ↓ risco de 35%; Atividades vigorosas: ↓ de 54%; Atividades ligeiras-moderadas: ↓ ns; Ambos os períodos: ↓ risco de 41%; Período pré-concepcional: ↓ ns.
<b>Currie et al. (32)</b>	2013	Coorte	1 749	1 ano - 20ª semana	PE e HTA gestacional	Exercício pré-concepcional e gestacional: efeito protetor ns para níveis de atividade física crescentes, tanto na PE como na HTA gestacional.
<b>Fortner et al. (33)</b>	2011	Coorte	1 043	1 ano - 24ª semana	PE e HTA gestacional	Relação inversa entre risco de patologia hipertensiva e prática gestacional de <i>sports/exercise</i> ; Ø relações sig. com o risco de PE; Ø associações no período pré-concepcional; Atividade em ambos os períodos sem ↓ de risco sig.
<b>Chasan-Taber et al. (34)</b>	2015	Coorte	1 240	1 ano - semana de recrutamento	PE e HTA gestacional	Mulheres ativas só na gravidez com ↓ de risco ns vs. mulheres inativas nos dois períodos; No período pré-concepcional, o cumprimento dos critérios da ACOG não ↓ o risco de patologia hipertensiva; Ø associações sig. na análise ajustada aos confundidores no período gestacional.
<b>Perales et al. (35)</b>	2020	RCT	1 502 (739 controlo/ 763 intervenção)	Ambos	HTA gestacional	↓ risco de HTA gestacional ≈ 61% vs. controlo; Atividade só gravidez: ↓ 67%; Atividade em ambos os períodos: Ø efeito protetor; Atividade só no período pré-concepcional: ↑ risco (OR ajustado 3).

Artigo	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Período de exercício	Patologia	Resultados
<b>Estudos que avaliam o período gestacional</b>						
<b>Shafayi et al. (36)</b>	2012	Caso-controlo	401 (201 controlos/ 200 casos)	Gestacional	HTA gestacional	Ø ≠ entre a prática de exercício nos casos e controlos ( $p=0,06$ ).
<b>Marcoux et al. (37)</b>	1989	Caso-controlo	931 (172 PE/ 254 HTA gestacional/505 controlos)	Gestacional	PE e HTA gestacional	↓ risco de PE de 33% com a prática regular de exercício; ↓ risco de HTA gestacional ns com a prática regular de exercício; ↓ risco de PE com o ↑ das horas de atividade semanais, intensidade máxima e gasto energético; ↓ de 40% se prática ≥ 4 horas semanais, ↓ de 47% se exercício vigoroso e ↓ de 43% se gasto energético semanal elevado; Ø valores sig. para HTA gestacional.
<b>Spracklen et al. (38)</b>	2016	Caso-controlo	653 (258 PE/ 221 HTA gestacional/ 174 controlos)	Gestacional	PE e HTA gestacional	Relação inversa entre exercício e PE/HTA gestacional: ↓ sig. no risco por cada 10 minutos/sem. de atividade; ↓ risco de PE de 42% com ≥ 8,25 h de atividade diária e ↓ ns do risco de HTA gestacional; Tempo em tarefas domésticas fisicamente exigentes com relação direta com risco de HTA gestacional.
<b>Do et al. (39)</b>	2019	Coorte	189	Gestacional	PE	Prática ≈ entre grupos e sedentarismo > nas mulheres que desenvolveram a patologia às 10, 21 e 36 sem. de gestação; Ø relações sig. entre tipo e intensidade do exercício e a ocorrência de PE.
<b>Østerdal et al. (40)</b>	2008	Coorte	85 139	Gestacional	PE e subtipos graves de PE	Ø associação entre PE e exercício; ↓ risco para atividades entre 30-40 MET-h/s minutos/sem.; ↑ risco para >270 minutos/sem., quando avaliação restrita a subtipos graves (PE grave, eclâmpsia e síndrome de HELLP).
<b>Bisson et al. (41)</b>	2014	Coorte	61	Gestacional	PE e HTA gestacional	Relação inversa entre gasto energético por atividade de qualquer categoria e PAD às 16 sem. e PAS às 36 sem., mas não com PAS às 16 sem. ou PAD às 36 sem.; Relação sig. com a $T_{asmxm}$ sistólica, mas não com a $T_{asmxm}$ diastólica; Associações ns após ajuste à idade materna, paridade e IMC; Relação inversa e sig. entre gasto energético com atividades da categoria <i>sports/exercise</i> e resposta relativa da PAS ao exercício.

Artigo	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Período de exercício	Patologia	Resultados
<b>Magnus et al. (42)</b>	2008	Coorte	59 573	Gestacional	PE e PE grave	↓ da incidência de PE do grupo + ativo para o sedentário; ≠ sig. apenas entre o grupo + ativo vs. sedentário; Avaliação de acordo com a gravidade da doença sem associação sig., apesar da tendência para ↓ risco com níveis + elevados de exercício.
<b>Wang et al. (43)</b>	2017	RCT	300 (150 controlo/ 150 intervenção)	Gestacional	PE e HTA gestacional	Grupo de intervenção com atividade total superior às 25 e 36 sem.; Ø ≠ entre os dois grupos quanto ao risco de PE e de HTA gestacional.
<b>Tomić et al. (44)</b>	2013	RCT	360 (180 controlo/ 180 intervenção)	Gestacional	PE e HTA gestacional	Ø ≠ sig. entre os dois grupos, tanto na PE como na HTA gestacional.
<b>Stutzman et al. (45)</b>	2010	RCT	22 (11 controlo/11 intervenção)	Gestacional	-	Ø ≠ sig. entre PAS nos vários grupos; Grávidas do grupo controlo com excesso de peso ou obesidade com ↑ TA na ordem dos 10 mmHg entre as 20 e as 36 sem. de gestação ( $p=0,05$ ), o que não se verificou nas restantes participantes.
<b>Yeo et al. (46)</b>	2008	RCT	79 (41 no <i>Walking Program</i> e 38 no <i>Stretching Program</i> )	Gestacional	PE e HTA gestacional	Incidência de PE no <i>Stretching Program</i> mais baixa do que na população de risco; Incidência de PE no <i>Walking Program</i> ≈ população de alto risco; ≠ de risco de PE e de HTA gestacional ns.
<b>Petrella et al. (47)</b>	2013	RCT	63 (33 intervenção/ 30 controlo)	Gestacional	HTA gestacional	Incidência de HTA gestacional mais baixa no grupo de intervenção ( $p=0,011$ ).
<b>Barakat et al. (48)</b>	2016	RCT	840 (420 intervenção/ 420 controlo)	Gestacional	PE e HTA gestacional	↓ sig. da incidência de HTA gestacional e de PE no grupo de intervenção. Após consideração das variáveis confundidoras, as mulheres do grupo controlo apresentaram um risco 3 vezes > de HTA durante a gravidez.
<b>Melo et al. (49)</b>	2012	RCT	187 (62 A/ 63 B/ 62 C)	Gestacional	PE	Ø ≠ sig. entre os três grupos relativamente à incidência de PE, PAS e PAD, ao longo da gravidez.
<b>da Silva et al. (50)</b>	2017	RCT	639 (213 intervenção/426 controlo)	Gestacional	PE	Ø ≠ sig. no risco de PE; Apenas 11% realizaram as 48 sessões planeadas.
<b>Price et al. (51)</b>	2012	RCT	91 (43 intervenção/ 48 controlo)	Gestacional	HTA gestacional	Ø casos de HTA gestacional no grupo de intervenção e 3 casos no grupo controlo: ≠ ns entre os dois grupos.

Legenda: Características dos estudos e os seus principais resultados. sig. | significativa/o/as/os; ns | não significativo/a/os/as; sem. | semana(s); Ø | ausência; ≠ | diferença; ↓ | redução; ↑ | aumento; ≈ | semelhante; > | superior; + | mais

#### 4. Discussão

Tendo em conta os resultados, e de forma a facilitar a discussão, esta secção foi novamente dividida em três grupos, com base no período da prática de exercício físico.

##### **a) Sete artigos avaliam a prática de exercício físico no período pré-concepcional. (28-34)**

No que respeita à incidência de pré-eclâmpsia, Hegaard *et al.* (28) não demonstrou diferenças significativas na ocorrência desta patologia com a prática de exercício físico, apesar da redução de casos com o aumento da intensidade do exercício, particularmente no grupo de mulheres obesas (8,7% se sedentarismo vs. 1,7% se intensidade vigorosa). Também o estudo de Sorensen *et al.* (31) detetou uma redução de risco não estatisticamente significativa na ordem dos 37%. No entanto, comparando as grávidas inativas com as grávidas que participaram em atividades vigorosas, estas últimas experienciaram uma redução de risco de 60%, demonstrando que a intensidade máxima do exercício se encontra inversamente relacionada com o risco de pré-eclâmpsia. Currie *et al.* (32) sugere também um efeito protetor da prática de exercício físico na ocorrência desta patologia, no entanto esta associação não se revelou significativa. O estudo de Rudra *et al.* (29) apresentou uma redução não significativa no risco de pré-eclâmpsia com o nível de esforço moderado, sendo esta redução significativa e na ordem dos 67% e dos 78% com nível de esforço vigoroso e muito vigoroso, respetivamente. As mulheres que não atingiram as recomendações para a prática de exercício físico, mas que reportaram um nível de esforço muito vigoroso, demonstraram igualmente uma redução significativa do risco de pré-eclâmpsia de cerca de 72%. Verificou-se ainda uma redução de 54% associada a um gasto energético de 15-29,9 equivalentes metabólicos-hora/semana (MET-h/s) e de 50% com um gasto energético > 29,9 MET-h/s. Já Saftlas *et al.* (30) não demonstrou qualquer relação benéfica entre a prática de exercício físico e o risco de pré-eclâmpsia. Também Fortner *et al.* (33) não detetou qualquer relação consistente ou estatisticamente significativa entre o exercício físico e a incidência desta patologia. O estudo de Chasan-Taber *et al.* (34) não demonstrou qualquer relação entre o cumprimento dos critérios recomendados pela ACOG para a prática de exercício físico na gravidez e uma redução do risco de pré-eclâmpsia ou de patologia hipertensiva, incluindo pré-eclâmpsia e HTA gestacional. No entanto, verificou-se uma sugestão de aumento de risco destas patologias, apesar de não significativa, nas mulheres com níveis mais elevados de sedentarismo.

No que respeita ao risco de HTA gestacional, nem Saftlas *et al.* (30) nem Fortner *et al.* (33) demonstraram qualquer relação consistente entre a prática de exercício físico e o risco desta patologia na gravidez. Já o estudo de Currie *et al.* (32) sugere um efeito protetor da

prática de exercício físico na redução da incidência de HTA gestacional, no entanto este não se revelou estatisticamente significativo.

Relativamente ao papel do exercício físico no ano prévio à gravidez e a sua relação com o risco de pré-eclâmpsia e HTA gestacional, verificou-se que a maioria dos estudos publicados aponta para uma ausência de relação ou para uma redução de risco não estatisticamente significativa, sendo que as associações significativas foram reservadas para as intensidades de exercício mais vigorosas e/ou associadas a um gasto energético superior. Importa salientar que os estudos referidos não incluíram todos o mesmo tipo de população, já que, por exemplo, Fortner *et al.* (33) e Chasan-Taber *et al.* (34) envolveram amostras de grávidas hispânicas, enquanto que Saftlas *et al.* (30) avaliou uma amostra de mulheres que falavam inglês e foram abordadas em clínicas médicas privadas, dificultando a generalização e a comparação de resultados. Por outro lado, existe uma enorme variabilidade nos questionários escolhidos e na classificação da intensidade e da prática de exercício físico entre os diversos estudos. Fortner *et al.* (33) e Chasan-Taber *et al.* (34), por exemplo, optaram por utilizar questionários que incluíam nas atividades avaliadas a ocupação diária, laboral ou doméstica da grávida, enquanto que outros autores optaram por quantificar apenas a atividade física regular realizada fora do contexto laboral ou doméstico. Sorensen *et al.* (31) detetou uma redução de risco de pré-eclâmpsia na ordem dos 60% com a prática de atividades físicas vigorosas, que classifica como atividade > 6 Equivalentes metabólicos (MET), já Rudra *et al.* (29) detetou também uma redução significativa de 67% e 78% na incidência de pré-eclâmpsia com um nível de esforço vigoroso e muito vigoroso, respetivamente, sendo esta associação relativa ao nível de esforço avaliado através da escala de Borg. De facto, Rudra *et al.* (29) demonstrou uma redução de 54% no risco de pré-eclâmpsia com um gasto energético de 15-29,9 MET-h/s e de 50% com > 29,9 MET-h/s, enquanto Sorensen *et al.* (31) apresentou reduções não significativas entre os 11,1-21,8 MET-h/s e >36,8 MET-h/s, verificando-se uma redução significativa na ordem dos 49% apenas se gasto energético entre 21,9-36,8 MET-h/s. Os estudos incluídos apresentaram muitas semelhanças relativamente às variáveis confundidoras consideradas. Deste grupo, o estudo de Rudra *et al.* (29) foi o único a recolher detalhes acerca da alimentação no ano prévio à gravidez e a incluir como variável confundidora o consumo de frutas e vegetais. De notar que vários dos autores ressaltaram que o seu estudo poderá não ter sido potente o suficiente para detetar diferenças estatisticamente significativas, quer pelo tamanho da amostra, quer pela incidência da patologia avaliada. (28, 32-34) Por fim, é importante salientar que todos estes estudos são observacionais, estando mais sujeitos a enviesamento, nomeadamente viés de memória, em particular nos estudos caso-controlo, uma vez que a entrevista foi realizada após

o diagnóstico da patologia, e viés de seleção, sendo que Sorensen *et al.* (31) e Rudra *et al.* (29) ressaltam esse risco pela diferença na taxa de participação entre casos e controles.

**b) Cinco artigos avaliaram a prática de exercício físico no período pré-concepcional e gestacional. (30, 31, 33-35)**

À semelhança do que se verificou nos estudos abordados previamente, a pré-eclâmpsia e a HTA gestacional foram as únicas patologias hipertensivas reportadas nos estudos que avaliaram a prática de exercício físico no período pré-concepcional e durante a gravidez. Segundo Sorensen *et al.* (31), as mulheres que praticaram atividade física durante os períodos pré-concepcional e gestacional experienciaram uma redução de risco de pré-eclâmpsia na ordem dos 41%. Saftlas *et al.* (30) apresentou uma redução não significativa de cerca de 29% no risco de pré-eclâmpsia, quando a prática de exercício incluía os períodos pré-concepcional e gestacional. Relativamente à HTA gestacional, não foi observada qualquer relação protetora entre a prática de exercício em ambos os períodos e a ocorrência desta patologia. Já o estudo de Fortner *et al.* (33) demonstrou que mulheres ativas em ambos os períodos não manifestaram uma redução de risco de patologia hipertensiva na gravidez ou de pré-eclâmpsia isoladamente, em comparação com as mulheres inativas no mesmo período. No estudo de Chasan-Taber *et al.* (34), quando avaliada a prática de exercício físico nos períodos pré-concepcional e gestacional, verificou-se que apenas as mulheres ativas durante a gestação apresentaram uma redução de risco de patologia hipertensiva na gravidez relativamente às mulheres inativas, embora de forma não significativa. No RCT de Perales *et al.* (35) o efeito protetor da prática de exercício de intensidade leve a moderada foi significativo nas mulheres do grupo de intervenção previamente inativas, com uma redução do risco de HTA gestacional de 67%. No entanto, não foi observado um efeito protetor nas mulheres previamente ativas sujeitas à mesma intervenção. As mulheres inativas durante a gravidez que praticaram exercício no ano prévio à gestação apresentaram um risco cerca de 3 vezes superior de desenvolver esta patologia, relativamente às mulheres inativas tanto no período pré-concepcional como no período gestacional.

Com exceção do RCT de Perales *et al.* (35), todos os estudos considerados avaliaram um período temporal semelhante que abrange o ano prévio à gravidez e a gravidez inicial, variando entre as 12 e as 24 semanas de gestação. Relativamente à HTA gestacional, os resultados pareceram apontar para uma ausência de efeito protetor da prática de exercício físico em ambos os períodos. De salientar que, segundo Perales *et al.* (35), o efeito protetor da prática de exercício parece surgir nas mulheres que se tornaram ativas na gravidez, sendo que a inatividade apenas na gravidez parece ser prejudicial para a grávida. No que consta à pré-eclâmpsia, os resultados são mais contraditórios, uma vez que Sorensen *et al.* (31)

demonstrou uma redução de risco na ordem dos 41%, enquanto Saftlas *et al.* (30) reportou um efeito protetor não significativo e Fortner *et al.* (33) descreveu uma ausência de efeito protetor. Chasan-Taber *et al.* (34) e Fortner *et al.* (33) avaliaram as duas patologias em conjunto e não demonstraram a existência de qualquer efeito protetor.

**c) Vinte e quatro artigos avaliam a prática de exercício físico no período gestacional. (30-51, 54, 55)**

Dezasseis destes artigos avaliaram a relação da prática de exercício físico com o risco de pré-eclâmpsia (4 estudos caso-controlo, 6 estudos coorte e 6 RCT).

Segundo Sorensen *et al.* (31) as grávidas que participaram em atividades físicas recreacionais durante as primeiras 20 semanas de gestação experienciaram uma redução de risco de pré-eclâmpsia na ordem dos 35%, observando-se uma relação inversa entre o tempo e a intensidade máxima do exercício e a ocorrência desta patologia. Em comparação com o grupo de grávidas inativas, todas as intensidades de exercício pareceram ter um efeito protetor, no entanto apenas a intensidade vigorosa e o gasto energético  $\geq 31,5$  MET-h/s apresentaram reduções significativas na incidência de pré-eclâmpsia rondando os 54% e os 56%, respetivamente. Foi ainda descrita uma redução de risco associada ao número de lanços de escadas subidos diariamente, mas não se verificou qualquer associação com a velocidade ou a distância percorrida. Marcoux *et al.* (37) e Spracklen *et al.* (38) corroboraram também estes resultados. No estudo de Marcoux *et al.* (37) verificou-se uma redução de 33% no risco de pré-eclâmpsia com a prática de exercício físico nas primeiras 20 semanas da gravidez, estando esta relacionada com o tempo e com a intensidade do exercício, bem como com o gasto energético associado. Descreveu ainda uma redução de risco de 40% com a prática de  $\geq 4$  horas de exercício semanal, de 47% com a prática de exercício físico vigoroso e de 43% com a obtenção de um gasto energético semanal elevado. Spracklen *et al.* (38) observou uma relação inversa entre o número de horas diárias de atividade física e a ocorrência de pré-eclâmpsia, sendo que  $\geq 8,25$  horas de atividade diária evidenciaram uma redução de risco de cerca de 42%. Saftlas *et al.* (30) também identificou um efeito protetor na prática de exercício físico  $\geq 1$  vez por semana, no entanto este resultado não foi significativo. Qualquer intensidade de exercício pareceu ser protetora relativamente ao sedentarismo, apesar da ausência de significância estatística. Contrariamente, Fortner *et al.* (33) não identificou uma relação significativa entre a prática de qualquer tipo de atividade física e o risco de pré-eclâmpsia. No entanto, na avaliação conjunta do risco de pré-eclâmpsia e HTA gestacional, verificou-se uma relação inversa com a prática de atividade física na categoria *sports/exercise* e um efeito protetor não significativo nos quartis mais elevados das categorias *active living*, *household/caregiving*, *sports/exercise* e *total activity*. Também os estudos de

Currie *et al.* (32) e Chasan-Taber *et al.* (34) sugeriram um efeito protetor não significativo relativamente ao risco de pré-eclâmpsia.

Não obstante, outros estudos como o de Do *et al.* (39) e o de Østerdal *et al.* (40) não identificaram uma associação entre pré-eclâmpsia e a prática de atividade física de qualquer duração, tendo sido constatada, no entanto, uma elevação dos níveis de sedentarismo nas grávidas que desenvolveram esta patologia durante a gravidez. No estudo de Magnus *et al.* (42), a incidência de pré-eclâmpsia pareceu decrescer com a prática de exercício físico, verificando-se uma redução estatisticamente significativa na ordem dos 21% quando comparadas as grávidas mais ativas vs. sedentárias. No entanto, a comparação de todas as grávidas que praticaram atividade física vs. grávidas sedentárias não apresentou significância estatística. Na análise estratificada por IMC pré-concepcional, observou-se uma redução de risco de pré-eclâmpsia para um número de atividades  $\geq 6$ /mês, sendo este efeito significativo apenas se  $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ . Nos casos de  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ , o efeito protetor foi dissipado.

Relativamente aos RCT, Wang *et al.* (43), Tomić *et al.* (44), Melo *et al.* (49) e da Silva *et al.* (50) não detetaram diferenças significativas entre os grupos controlo e de intervenção no que se refere à incidência de pré-eclâmpsia. Contrariamente, Barakat *et al.* (48) observou uma redução dos casos de pré-eclâmpsia no grupo de intervenção. No estudo de Yeo *et al.* (46) foram comparados dois tipos de exercício físico, tendo-se verificado que a incidência de pré-eclâmpsia no *Walking Program* foi semelhante à reportada para a população de alto risco (15%), enquanto no *Stretching Program* a incidência foi significativamente mais baixa.

O efeito protetor do exercício físico praticado na gravidez relativamente à incidência de pré-eclâmpsia não parece consensual, visto que a maioria dos estudos observacionais relatou um efeito protetor significativo ou uma redução de risco não significativa, no entanto, a maioria dos RCT incluídos não detetou diferenças significativas. Desta forma, deverão ser tidas em consideração as disparidades existentes no desenho dos diversos estudos para uma correta interpretação dos resultados. Primeiramente, alguns dos estudos incluíram amostras demasiado homogêneas para permitir a generalização a toda a população de grávidas e a diversidade de amostras incluídas nos diferentes estudos impossibilita uma comparação isenta de viés. Por exemplo, Saftlas *et al.* (30) incluiu no seu estudo uma amostra de mulheres recrutadas em clínicas privadas, predominantemente caucasianas, enquanto Fortner *et al.* (33) e Chasan-Taber *et al.* (34) englobaram sobretudo mulheres hispânicas. Outras diferenças prendem-se com o IMC, uma vez que, por exemplo, Wang *et al.* (43) incluiu apenas mulheres com  $IMC \geq 24 \text{ Kg/m}^2$ , ao contrário dos restantes estudos. Também o sedentarismo prévio à gravidez deve ser considerado, já que Melo *et al.* (49) incluiu apenas mulheres previamente sedentárias no seu estudo. As comorbilidades presentes nas amostras selecionadas são também alvo de divergência entre os diversos estudos, verificando-se que Do *et al.* (39) incluiu

apenas grávidas com diabetes mellitus, enquanto Yeo *et al.* (46) incluiu apenas mulheres com risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia. Outra característica díspar entre os vários estudos, nomeadamente os RCT, é a restrição da prática de exercício no grupo controlo. Neste contexto, apenas Tomić *et al.* (44) desencorajou a prática de exercício físico regular neste grupo. Já no estudo de Barakat *et al.* (48), embora as mulheres do grupo controlo não tivessem sido desencorajadas da prática de exercício, a transposição do limite definido levaria à sua exclusão do estudo.

É importante salientar que alguns dos estudos incluídos não assumiram como *outcome* primário a patologia hipertensiva na gravidez (32, 43, 44) e, por conseguinte, as amostras poderão não ser potentes o suficiente para permitir a deteção de resultados significativos.

Outras diferenças importantes a ressaltar são a duração, o tipo e a intensidade da prática de exercício físico considerados. Por exemplo, a maioria dos estudos observacionais avaliou um período de tempo semelhante, aproximadamente as primeiras 20 semanas de gestação, no entanto, Do *et al.* (39), Østerdal *et al.* (40) e Spracklen *et al.* (38) consideraram a prática de exercício até ao 3º trimestre da gravidez. No que consta aos RCT, apesar das intervenções terem sido mantidas até ao final da gravidez, o seu início variou entre a primeira e a vigésima semana de gestação. Já foram referidas previamente algumas diferenças na classificação da prática de exercício físico nos estudos observacionais, nomeadamente quanto à inclusão ou não da atividade laboral e doméstica, que dificultam a comparação dos resultados. A nível dos RCT, apesar de existirem algumas variações na composição das intervenções efetuadas, todos os estudos se focaram na avaliação de rotinas de exercício que incluíam aquecimento, arrefecimento e exercício aeróbico, muitas vezes combinado com exercícios de resistência e flexibilidade, à exceção de Yeo *et al.* (46) que comparou duas intervenções diferentes, uma das quais incluindo exclusivamente exercícios de flexibilidade. Por outro lado, a maioria dos RCT incluiu a execução de exercícios de intensidade moderada, o que vai de encontro às recomendações para a prática de exercício na gravidez. Nestes casos, a intensidade foi definida de forma semelhante nos vários estudos, o que facilita a comparação dos seus resultados. Contrariamente, nos estudos observacionais identificou-se uma maior variabilidade nesta categorização. Por exemplo, Sorensen *et al.* (31) detetou uma redução na incidência de pré-eclâmpsia de 54% com uma intensidade de exercício vigorosa, classificada como MET  $\geq$  6. Já Marcoux *et al.* (37) detetou uma redução de 47% também associada à prática de exercício de intensidade vigorosa, no entanto esta foi definida como uma energia requerida  $\geq$  6Kcal/min.

De notar que a adesão das participantes à intervenção representa também um fator relevante a ter em conta no desenho do estudo e na avaliação dos seus resultados. No estudo de Yeo *et al.* (46) mais de dois terços das participantes do *Walking Program* não atingiram a FC pretendida. Outras diferenças encontradas entre os vários RCT, como a recomendação

da prática de exercício físico vs. criação de rotinas supervisionadas (43, 44, 49, 50), poderão também influenciar os níveis de adesão. da Silva *et al.* (50), por exemplo, criou uma estratégia específica para a promoção da adesão à rotina de exercício físico regular através da transmissão de informação acerca da importância da prática, transporte das participantes e oferta de um *kit* de treino. Mesmo assim, apenas 11% das participantes frequentaram todas as sessões e menos de metade (40,4%) realizaram  $\geq 70\%$ .

Catorze dos artigos incluídos avaliaram a relação da prática de exercício físico com a incidência de HTA gestacional (4 estudos caso-controle, 3 estudos coorte e 7 RCT).

Saftlas *et al.* (30) e Shafayi *et al.* (36) não identificaram diferenças estatisticamente significativas entre a prática de exercício físico e a ocorrência de HTA gestacional. Já Marcoux *et al.* (37) descreveu uma redução no risco desta patologia com a prática de exercício, no entanto, esta relação não se revelou significativa. Spracklen *et al.* (38), à semelhança da pré-eclâmpsia, observou também uma relação inversa entre a prática de exercício físico e a incidência de HTA gestacional. Importa salientar que o tempo passado em tarefas domésticas fisicamente exigentes não demonstrou qualquer associação com a ocorrência de pré-eclâmpsia, mas evidenciou uma relação direta com o risco de HTA gestacional. Considerando ainda este estudo, e apesar da relação significativa demonstrada entre o aumento de horas diárias de atividade física e a diminuição da incidência de pré-eclâmpsia, a relação entre esta variável e o risco de HTA gestacional não foi significativa. Os estudos de Fortner *et al.* (33) e de Chasan-Taber *et al.* (34) avaliaram o risco conjunto de pré-eclâmpsia e HTA gestacional, verificando a existência de um efeito protetor, embora não estatisticamente significativo. Também Currie *et al.* (32) demonstrou um efeito protetor não significativo da prática de exercício físico na incidência de HTA gestacional.

Relativamente aos RCT, Perales *et al.* (35) observou uma redução significativa no risco de HTA gestacional de cerca de 61% no grupo de intervenção, o mesmo se verificando nos estudos de Petrella *et al.* (47) e de Barakat *et al.* (48). No estudo de Wang *et al.* (43) foi detetada igualmente uma redução de risco no grupo de intervenção, contudo esta não se revelou significativa. No estudo de Yeo *et al.* (46) foram identificados 9 casos de HTA gestacional no *Walking Program* e 15 no *Stretching Program*, no entanto esta diferença também não se demonstrou significativa. Em oposição, Tomić *et al.* (44) e Price *et al.* (51) não identificaram diferenças consideráveis na incidência desta patologia entre o grupo de intervenção vs. grupo controlo.

À semelhança da pré-eclâmpsia, a proposta de um efeito protetor do exercício físico praticado durante a gravidez relativamente à incidência de HTA gestacional não aparenta resultados claramente concordantes, no entanto a globalidade dos estudos parece apontar para um efeito positivo, apesar de muitas vezes não atingir significado estatístico. No que

respeita aos estudos observacionais, a maioria traduz reduções não estatisticamente significativas. Como referido previamente, estes estudos apresentam diferenças, tanto na constituição da amostra, como nas formas utilizadas para categorizar o exercício físico regular e a sua intensidade. No que respeita aos RCT, três apontam para um efeito protetor do exercício físico de intensidade moderada na incidência de HTA gestacional. À semelhança do que se verificou na pré-eclâmpsia, todos os autores optaram por basear a sua intervenção em programas de exercício principalmente aeróbico, alguns associando exercícios de flexibilidade e resistência, de intensidade moderada e com 40 a 60 minutos de duração, seguindo as recomendações para a prática de exercício físico na gravidez. Yeo *et al.* (46) realizou um estudo diferente que comparou um programa de exercícios de flexibilidade com um programa de exercícios aeróbicos, não demonstrando diferenças significativas entre os dois grupos. É importante ressaltar que no estudo de Petrella *et al.* (47), o grupo de intervenção combinou uma dieta específica com o aconselhamento à prática de exercício físico, devendo os seus resultados serem interpretados com cautela no que toca ao potencial efeito isolado do exercício físico na redução do risco de HTA gestacional.

Mais uma vez devem ser notadas algumas diferenças no que se refere à constituição das amostras. Enquanto Perales *et al.* (35) e Wang *et al.* (43) optaram por não desencorajar a prática de exercício físico nos grupos controlo, outros estudos como o de Tomić *et al.* (44) e Price *et al.* (51) tomaram esta atitude. Relativamente ao IMC, Wang *et al.* (43) e Petrella *et al.* (47) incluíram apenas mulheres com excesso de peso ou obesidade, enquanto Price *et al.* (51) excluiu mulheres com IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>.

Como se pode constatar, a vasta maioria dos estudos apostou na avaliação do efeito protetor do exercício físico relativamente à incidência de pré-eclâmpsia e/ou HTA gestacional. **Apenas dois artigos avaliaram também a sua relação com formas mais graves de patologia hipertensiva na gravidez**, nomeadamente dois estudos coorte. Embora as orientações mais recentes da ISSHP (4) não recomendem a classificação da patologia hipertensiva da gravidez em ligeira ou grave, os estudos incluídos nesta revisão utilizaram diversas classificações que contemplaram o conceito de subtipos graves do espectro da patologia hipertensiva. Por conseguinte, esses estudos serão discutidos nesta secção.

No estudo de Østerdal *et al.* (40), quando a avaliação foi restrita aos subtipos severos da patologia hipertensiva na gravidez (pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia e síndrome de HELLP), verificou-se um aumento de risco para níveis superiores de duração de atividade física, em particular quando  $\geq 270$  minutos/semana. As atividades de intensidade moderada com uma duração  $\geq 270$  minutos/semana foram associadas a um aumento de risco dos subtipos severos, bem como atividades de intensidade  $> 40$  MET-h/s. No entanto, quando avaliados todos os subtipos da patologia, foi demonstrada uma redução de risco de cerca de

50% para atividades com intensidade entre os 30-40 MET-h/s, sendo esta ainda mais marcada, na ordem dos 72%, quando restrita aos subtipos não severos da doença. Na análise específica para o tipo de exercício praticado, foram associadas a um aumento de risco dos subtipos severos a prática de ciclismo > 270 minutos/semana, a prática de jogging 75 a 269 minutos/semana e a marcha > 270 minutos/semana. No estudo de Magnus *et al.* (42), apesar de ter sido detetada uma diferença significativa entre as grávidas ativas e as grávidas sedentárias relativamente ao risco de pré-eclâmpsia, quando esta avaliação foi estratificada de acordo com a gravidade da doença, a grande maioria dos OR perderam o significado estatístico, sugerindo, no entanto, uma tendência para o efeito protetor com níveis mais elevados de exercício. Estes resultados parecem sugerir um potencial efeito protetor do exercício físico regular relativamente à incidência de doença hipertensiva na gravidez de menor gravidade. Porém, a prática de exercício físico de elevada intensidade e duração poderá ter um efeito oposto, aumentando assim o risco de patologia hipertensiva grave.

**Por fim, foram incluídos alguns estudos que, não avaliando diretamente a relação entre a prática de exercício e a ocorrência de patologia hipertensiva na gravidez, avaliaram a relação com a TA ou com marcadores pró e anti-inflamatórios.**

Dois estudos avaliaram a existência de diferenças na variação da TA com a prática de exercício físico. O estudo de Bisson *et al.* (41) demonstrou uma relação inversa entre o gasto energético por atividade física e a PAD às 16 semanas de gestação, o mesmo se verificando para a PAS e para a  $Ta_{s_{mxm}}$  sistólica às 36 semanas. Estas associações deixaram de ser significativas depois de ajustadas à idade materna, paridade e IMC. O gasto energético com atividades da categoria *sports/exercise* relacionou-se, de forma inversa e significativa, com a resposta relativa da PAS ao exercício. Já o estudo de Stutzman *et al.* (45) não identificou diferenças estatisticamente significativas na PAS entre os vários grupos, no entanto, as mulheres do grupo controlo com excesso de peso ou obesidade apresentaram um aumento de TA na ordem dos 10 mmHg entre as 20 e as 36 semanas, não presente nas restantes. Importa salientar que o estudo de Bisson *et al.* (41) avaliou a prática de exercício nas primeiras 16 semanas de gestação, enquanto no estudo de Stutzman *et al.* (45) a intervenção teve início apenas às 20 semanas, podendo a contradição dos seus resultados ser consequência da diferença nos períodos temporais avaliados.

Dois estudos avaliam a relação do exercício físico com níveis de PCR, como potencial marcador de várias patologias da gravidez incluindo patologia hipertensiva. Wang *et al.* (54) não demonstrou relação significativa entre a redução de PCR e a prática de exercício físico no período gestacional, apesar de no período pré-concepcional apresentar associação significativa, particularmente se atividade vigorosa, ligada a uma redução de 9%. Já no estudo de Hawkins *et al.* (55) observou-se uma redução da PCR no grupo de intervenção e um

aumento no grupo controlo, no entanto, esta diferença não se demonstrou significativa. Quando estratificada por IMC, a diferença entre os dois grupos foi superior nas mulheres obesas, apesar de permanecer não significativa. Foi também detetada uma diferença significativa entre as mulheres que reduziram a prática de exercício do tipo *sports/exercise*, nas quais se verificou um aumento na PCR de 0,09 mg/dL, e as que aumentaram ou mantiveram esta prática, nas quais foi verificada uma redução de 0,08 mg/dL no valor de PCR. Naturalmente, estes dados não podem ser interpretados da mesma forma que aqueles que comparam a relação direta entre a prática de exercício físico e a patologia hipertensiva da gravidez, nem permitem de forma isolada comprovar a existência de um efeito protetor. No entanto, a evolução dos níveis de PCR em sentidos opostos nos dois grupos do estudo de Hawkins *et al.* (55) reforça o efeito da prática de exercício físico nos níveis deste marcador, também observado na população não grávida. Estes resultados apontam assim para a possível existência de um efeito protetor na pré-eclâmpsia, considerando o papel da inflamação na sua fisiopatologia.

## 5. Conclusão

Relativamente ao papel do **exercício físico no ano prévio à gravidez**, a maioria dos estudos aponta para reduções de risco não estatisticamente significativas na incidência de pré-eclâmpsia, existindo relações mais fortes, por vezes significativas, com o exercício de intensidade e/ou gasto energético mais elevado. Os estudos que abordam a HTA gestacional tendem sobretudo para uma ausência de efeito protetor.

Quando se avaliam os **períodos antes e durante a gravidez**, os resultados parecem sugerir uma ausência de efeito protetor no que consta à HTA gestacional, sendo, no entanto, contraditórios, nos estudos referentes à pré-eclâmpsia.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão reporta a prática de exercício físico no **período gestacional**. No que concerne à pré-eclâmpsia, a globalidade dos estudos observacionais relata um efeito protetor significativo ou uma redução de risco não significativa, principalmente para exercícios de intensidade vigorosa. Todavia, a maioria dos RCT incluídos não revela diferenças consideráveis neste âmbito. No caso da HTA gestacional, os estudos observacionais apontam globalmente para reduções não significativas, sendo que 4 dos 7 RCT incluídos apontam também para um efeito protetor. Poucos estudos incidem sobre a patologia hipertensiva de maior gravidade como a pré-eclâmpsia grave, a eclâmpsia e o Síndrome de HELLP. Os resultados disponíveis parecem apontar para um aumento de risco de patologia grave com rotinas de exercício físico de longa duração e/ou de elevado gasto energético.

Conforme referido previamente, os vários estudos que integram esta revisão apresentam diversas disparidades no seu desenho de estudo. A uniformização dos critérios utilizados para definir a intensidade do exercício, das ferramentas utilizadas para classificar a prática ou até mesmo das definições preconizadas de sedentarismo ou rotina de exercício físico regular é um passo importante para permitir a comparação mais fidedigna dos resultados. Por outro lado, a maior parte dos RCT disponíveis restringem a avaliação da intervenção ao período gestacional. Apesar das dificuldades metodológicas inerentes, a realização de estudos experimentais no período pré-concepcional poderá ajudar a esclarecer de forma mais credível o efeito do exercício físico neste período. De salientar ainda que a maior parte dos RCT incluídos avaliam intervenções de intensidade moderada, constituídas maioritariamente por exercícios aeróbicos, incluindo por vezes treino de resistência e flexibilidade. De facto, é este tipo de atividade física que está contemplada nas recomendações para a prática de exercício físico na gravidez, no entanto não permitem inferir conclusões acerca de outras intensidades e rotinas de exercício, dificultando a comparação

com os estudos observacionais, por exemplo, onde as práticas de intensidade vigorosa são as que parecem apresentar efeitos protetores significativos.

É evidente o menor peso de informação acerca do potencial efeito protetor do exercício físico sobre a patologia hipertensiva da gravidez associada a maior gravidade (pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia, Síndrome de HELLP). Neste contexto, e dado que os estudos disponíveis sugerem um efeito deletério do exercício físico de maior duração e/ou intensidade na incidência desta patologia, seria pertinente aprofundar a investigação sobre este extremo do espectro da doença hipertensiva.

Efetivamente, são poucos os estudos que consideram simultaneamente os hábitos alimentares e a prática de exercício físico. Esta avaliação seria extremamente relevante, uma vez que permitiria reduzir o possível efeito confundidor da alimentação da grávida nos resultados obtidos. No que respeita à avaliação da prática de exercício na gravidez, e tendo em conta que nem todos os estudos o consideram, seria vantajoso estimar os hábitos de exercício pré-concepcional, permitindo, desta forma, ajustar ao seu efeito confundidor e/ou aprofundar a avaliação do efeito da rotina de exercício a curto e a longo prazo.

Por conseguinte, os resultados apresentados não são consensuais e sublinham a necessidade de uniformizar as definições e metodologias utilizadas nos diversos estudos, permitindo assim inferir conclusões com maior rigor e precisão. Não obstante, esta revisão não pretende definir a pertinência ou validade da recomendação da prática de exercício físico na gravidez. Conforme referido, o exercício é seguro na gestação, se tomadas em conta as suas contra-indicações e cuidados particulares, apresentando inúmeros efeitos positivos para a mãe e para o feto e motivando o adequado esclarecimento da grávida pelo seu Médico Assistente.

## **6. Financiamento**

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de financiamento.

## 7. Referências

1. Póvoa AM, Costa F, Rodrigues T, Patrício B, Cardoso F. Prevalence of hypertension during pregnancy in Portugal. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(3):279-84. Available from: doi: 10.1080/10641950802000943
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, *et al*. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33. Available from: doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
3. Ventura MT, C GM. *Mortes Maternas em Portugal 2001 - 2007*. Direção-Geral de Saúde; 2009.
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, *et al*. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. Available from: doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
5. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012;36(1):56-9. Available from: doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011
6. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;335(7627):974. Available: doi: 10.1136/bmj.39335.385301.BE
7. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):533-8. Available from: doi: 10.1016/s0029-44(00)01223-0
8. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *ScientificWorldJournal*. 2018;2018. Available from: doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6268276>
9. Yücesoy G, Özkan S, Bodur H, Tan T, Çalışkan E, Vural B, *et al*. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273(1):43-9. Available from: doi: 10.1007/s00404-005-0741-3
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin* [No. 222]. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e60.
11. Pinheiro TV, Brunetto S, Ramos JG, Bernardi JR, Goldani MZ. Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis*. 2016;7(4):391-407. Available from: doi: 10.1017/S2040174416000209
12. Berghella V, Saccone G. Exercise in pregnancy! *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):335-7. Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.023>

13. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras VJ, Gray CE, *et al.* 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Br J Sports Med.* 2018;52(21):1339-46. Available from: doi:10.1136/bjsports-2018-100056
14. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion*, [No. 804]. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):e178-e88.
15. Gouveia R, Martins S, Sandes AR, Nascimento C, Figueira J, Valente S, *et al.* [Pregnancy and physical exercise: myths, evidence and recommendations]. *Acta Med Port.* 2007;20(3):209-14.
16. Broberg L, Ersbøll AS, Backhausen MG, Damm P, Tabor A, Hegaard HK. Compliance with national recommendations for exercise during early pregnancy in a Danish cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:317. Available from: doi: 10.1186/s12884-015-0756-0
17. Cheng MH, Wang PH. Placentation abnormalities in the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(1):37-49. Available from: doi: 10.1586/14737159.9.1.37
18. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):33-46.
19. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(9):876-81.
20. Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace AE, James JL. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction.* 2010;140(6):803-13. Available from: doi: 10.1530/REP-10-0294
21. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med.* 2019;7:1-15. Available from: doi: 10.1177/2050312119843700
22. Graça LMd. Hipertensão arterial na gravidez. In: Graça LMd. *Medicina Materno Fetal.* 5ª Edição. Lisboa: Lidel – edições Técnicas; 2017. p.424-43
23. Yeo S, Davidge ST. Possible beneficial effect of exercise, by reducing oxidative stress, on the incidence of preeclampsia. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(10):983-9.
24. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(12):2024-31. Available from: doi: 10.1249/01.MSS.0000147627.35139.DC
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. Available from: doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

26. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, *et al.* CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj.* 2010;340:c869. Available from: doi: 10.1136/bmj.c869
27. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2014 Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) Accessed 22-10-2020
28. Hegaard HK, Ottesen B, Hedegaard M, Petersson K, Henriksen TB, Damm P, *et al.* The association between leisure time physical activity in the year before pregnancy and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(1):21-4. Available from: doi: 10.3109/01443610903315686
29. Rudra CB, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Sorensen TK. Perceived exertion during prepregnancy physical activity and preeclampsia risk. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(11):1836-41. Available from: doi: 10.1249/01.mss.0000175862.41620.41
30. Saftlas AF, Logsden-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, leisure-time physical activity, and risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):758-65. Available from: doi: 10.1093/aje/kwh277
31. Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, Thompson ML, Luthy DA. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension.* 2003;41(6):1273-80. Available from: doi: 10.1161/01.HYP.0000072270.82815.91
32. Currie LM, Woolcott CG, Fell DB, Armson BA, Dodds L. The association between physical activity and maternal and neonatal outcomes: a prospective cohort. *Matern Child Health J.* 2014;18(8):1823-30. Available from: doi: 10.1007/s10995-013-1426-3
33. Fortner RT, Pekow PS, Whitcomb BW, Sievert LL, Markenson G, Chasan-Taber L. Physical activity and hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(4):639-46. Available from: doi: 10.1249/MSS.0b013e3181f58d3e
34. Chasan-Taber L, Silveira M, Pekow P, Braun B, Manson JE, Solomon CG, *et al.* Physical activity, sedentary behavior and risk of hypertensive disorders of pregnancy in Hispanic women. *Hypertens Pregnancy.* 2015;34(1):1-16. Available from: doi: 10.3109/10641955.2014.946616.
35. Perales M, Valenzuela PL, Barakat R, Cordero Y, Peláez M, López C, *et al.* Gestational Exercise and Maternal and Child Health: Effects until Delivery and at Post-Natal Follow-up. *J Clin Med.* 2020;9(2). Available from: doi: 10.3390/jcm9020379
36. Shafayi FS, Akef M, Sadegi H, Niknazhad AS. A Comparison of Physical Activity and Nutritional Practices in Hypertensive and Non- hypertensive Pregnant Women. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2012;4(2):53-6. Available from: doi: 10.5681/jcvtr.2012.013

37. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health*. 1989;43(2):147-52.
38. Spracklen CN, Ryckman KK, Triche EW, Saftlas AF. Physical Activity During Pregnancy and Subsequent Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Case Control Study. *Matern Child Health J*. 2016;20(6):1193-202. Available from: doi: 10.1007/s10995-016-1919-y
39. Do NC, Vestgaard M, Ásbjörnsdóttir B, Nichum VL, Ringholm L, Andersen LLT, *et al*. Physical activity, sedentary behavior and development of preeclampsia in women with preexisting diabetes. *Acta Diabetol*. 2020;57(5):559-67. Available from: doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01459-7>
40. Østerdal ML, Strøm M, Klemmensen AK, Knudsen VK, Juhl M, Halldorsson TI, *et al*. Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against pre-eclampsia? Prospective cohort in Danish women. *Bjog*. 2009;116(1):98-107. Available from: doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02001.x
41. Bisson M, Rhéaume C, Bujold E, Tremblay A, Marc I. Modulation of blood pressure response to exercise by physical activity and relationship with resting blood pressure during pregnancy. *J Hypertens*. 2014;32(7):1450-7. Available from: doi: 10.1097/HJH.0000000000000185
42. Magnus P, Trogstad L, Owe KM, Olsen SF, Nystad W. Recreational physical activity and the risk of preeclampsia: a prospective cohort of Norwegian women. *Am J Epidemiol*. 2008;168(8):952-7. Available from: doi: 10.1093/aje/kwn189
43. Wang C, Wei Y, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, *et al*. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):340-51. Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.037>
44. Tomić V, Sporiš G, Tomić J, Milanović Z, Zigmundovac-Klaić D, Pantelić S. The effect of maternal exercise during pregnancy on abnormal fetal growth. *Croatian medical journal*, 2013, 54(4), 362-8. Available from: doi: 10.3325/cmj.2013.54.362
45. Stutzman SS, Brown CA, Hains SM, Godwin M, Smith GN, Parlow JL, *et al*. The effects of exercise conditioning in normal and overweight pregnant women on blood pressure and heart rate variability. *Biol Res Nurs*. 2010;12(2):137-48. Available from: doi: 10.1177/1099800410375979
46. Yeo S, Davidge S, Ronis DL, Antonakos CL, Hayashi R, O'Leary S. A comparison of walking versus stretching exercises to reduce the incidence of preeclampsia: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(2):113-30. Available from: doi: 10.1080/10641950701826778

47. Petrella E, Malavolti M, Bertarini V, Pignatti L, Neri I, Battistini NC, *et al.* Gestational weight gain in overweight and obese women enrolled in a healthy lifestyle and eating habits program. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(13):1348-52. Available from: doi: 10.3109/14767058.2013.858318
48. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, Perales M, Lopez C, Coteron J, *et al.* Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):649.e1-8. Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.039>
49. Melo AS, Silva JL, Tavares JS, Barros VO, Leite DF, Amorim MM. Effect of a physical exercise program during pregnancy on uteroplacental and fetal blood flow and fetal growth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2012, 120: 302-10. Available from: doi: 10.1097/AOG.0b013e31825de592
50. da Silva SG, Hallal PC, Domingues MR, Bertoldi AD, Silveira MF, Bassani D, *et al.* A randomized controlled trial of exercise during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: results from the PAMELA study. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*, 2017, 14 (1): 175. Available from: doi: 10.1186/s12966-017-0632-6
51. Price BB, Amini SB, Kappeler K. Exercise in pregnancy: effect on fitness and obstetric outcomes-a randomized trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(12):2263-9. Available from: doi: 10.1249/MSS.0b013e318267ad67
52. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75(3):243-9. Available from: doi: 10.1016/s0020-7292(01)00499-4
53. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2017; 51(8):670-6. Available from: doi: 10.1136/bjsports-2016-095999
54. Wang Y, Cupul-Uicab LA, Rogan WJ, Eggesbo M, Travlos G, Wilson R, *et al.* Recreational Exercise Before and During Pregnancy in Relation to Plasma C-Reactive Protein Concentrations in Pregnant Women. *J Phys Act Health.* 2015;12(6):770-5. Available from: doi: 10.1123/jpah.2013-0390
55. Hawkins M, Braun B, Marcus BH, Stanek E, 3rd, Markenson G, Chasan-Taber L. The impact of an exercise intervention on C - reactive protein during pregnancy: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:139. Available from: doi: 10.1186/s12884-015-0576-2

## 8. Anexos

### I. Fórmula de pesquisa

#### **PubMed/MEDLINE**

1. (exercis\* OR “physical exercis\*” OR workout OR “physical activit\*” OR “Isometric exercis\*”; OR “Aerobic exercis\*”; OR “Training exercis\*”) AND (“Gestational Hypertension” OR “Pregnancy-Induced Hypertension” OR “Pregnancy Induced Hypertension” OR Pregnancy Transient Hypertension”)
2. (exercis\* OR “physical exercis\*” OR workout OR “physical activit\*” OR “Isometric exercis\*”; OR “Aerobic exercis\*”; OR “Training exercis\*”) AND (“Pre-Eclampsia” OR “Preeclampsia”)
3. (exercis\* OR “physical exercis\*” OR workout OR “physical activit\*” OR “Isometric exercis\*”; OR “Aerobic exercis\*”; OR “Training exercis\*”) AND (“Eclampsia” OR “Eclampsias”)
4. (exercis\* OR “physical exercis\*” OR workout OR “physical activit\*” OR “Isometric exercis\*”; OR “Aerobic exercis\*”; OR “Training exercis\*”) AND (“HELLP Syndrome” OR “Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Lowered Platelets”)
5. "Exercise"[Mesh] AND "Hypertension, Pregnancy-Induced"[Mesh]
6. "Exercise"[Mesh] AND "Pre-Eclampsia"[Mesh]
7. "Exercise"[Mesh] AND "Eclampsia"[Mesh]
8. "Exercise"[Mesh] AND "HELLP Syndrome"[Mesh]

Filtros: Language - Portuguese; Spanish; English

#### **Clinicaltrials.gov**

Condition or disease:

1. “Gestational Hypertension” OR “Pregnancy-Induced Hypertension” OR “Pregnancy Induced Hypertension” OR “Pregnancy Transient Hypertension”
2. Eclampsia
3. Pre-Eclampsia
4. “HELLP Syndrome” OR “Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Lowered Platelets”

Other terms: exercise OR “physical exercise” OR workout OR “physical activity” OR “Isometric exercise”; OR “Aerobic exercise”; OR “Training exercise”

Filters: Status | Recruitment: Completed

## **CENTRAL**

1. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("Gestational Hypertension" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR Pregnancy Transient Hypertension")
2. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("Pre-Eclampsia" OR "Preeclampsia")
3. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("Eclampsia" OR "Eclampsias")
4. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("HELLP Syndrome" OR "Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Lowered Platelets")

## ***OpenGrey***

1. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("Gestational Hypertension" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR Pregnancy Transient Hypertension")
2. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("Pre-Eclampsia" OR "Preeclampsia")
3. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("Eclampsia" OR "Eclampsias")
4. (exercis\* OR "physical exercis\*" OR workout OR "physical activit\*" OR "Isometric exercis\*"; OR "Aerobic exercis\*"; OR "Training exercis\*") AND ("HELLP Syndrome" OR "Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Lowered Platelets")

## II. Tabelas de documentação da pesquisa

Tabela 4 – Documentação da pesquisa nas bases de dados

<b>Equação de pesquisa</b>	<b>Número resultados</b>	<b>Data de pesquisa</b>	<b>Intervalo datas</b>
<i>PubMed/MEDLINE</i>			
1	281	14 agosto 2020	1956-2020
2	367	14 agosto 2020	1956-2020
3	129	14 agosto 2020	1974-2020
4	7	14 agosto 2020	1998-2018
5	95	14 agosto 2020	1956-2020
6	75	14 agosto 2020	1956-2020
7	1	14 agosto 2020	2017
8	0	14 agosto 2020	-
<b>TOTAL</b>	<b>955</b>	<b>14 agosto 2020</b>	<b>1956-2020</b>
<i>Clinicaltrials.gov</i>			
1	16	13 agosto 2020	2010-2020
2	19	13 agosto 2020	2006-2020
3	19	13 agosto 2020	2006-2020
4	0	13 agosto 2020	-
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>13 agosto 2020</b>	<b>2006-2020</b>
<b>CENTRAL</b>			
1	0	15 agosto 2020	-
2	108	15 agosto 2020	1999-2020
3	51	15 agosto 2020	2006-2020
4	1	15 agosto 2020	2007
<b>TOTAL</b>	<b>160</b>	<b>15 agosto 2020</b>	<b>1999-2020</b>
<i>OpenGrey</i>			
1	1	15 agosto 2020	2005
2	0	15 agosto 2020	-
3	0	15 agosto 2020	-
4	0	15 agosto 2020	-
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>15 agosto 2020</b>	<b>2005</b>

Legenda: Documentação da pesquisa nas bases de dados: *PubMed/MEDLINE*; *Clinicaltrials.gov*; *CENTRAL*; *OpenGrey*.

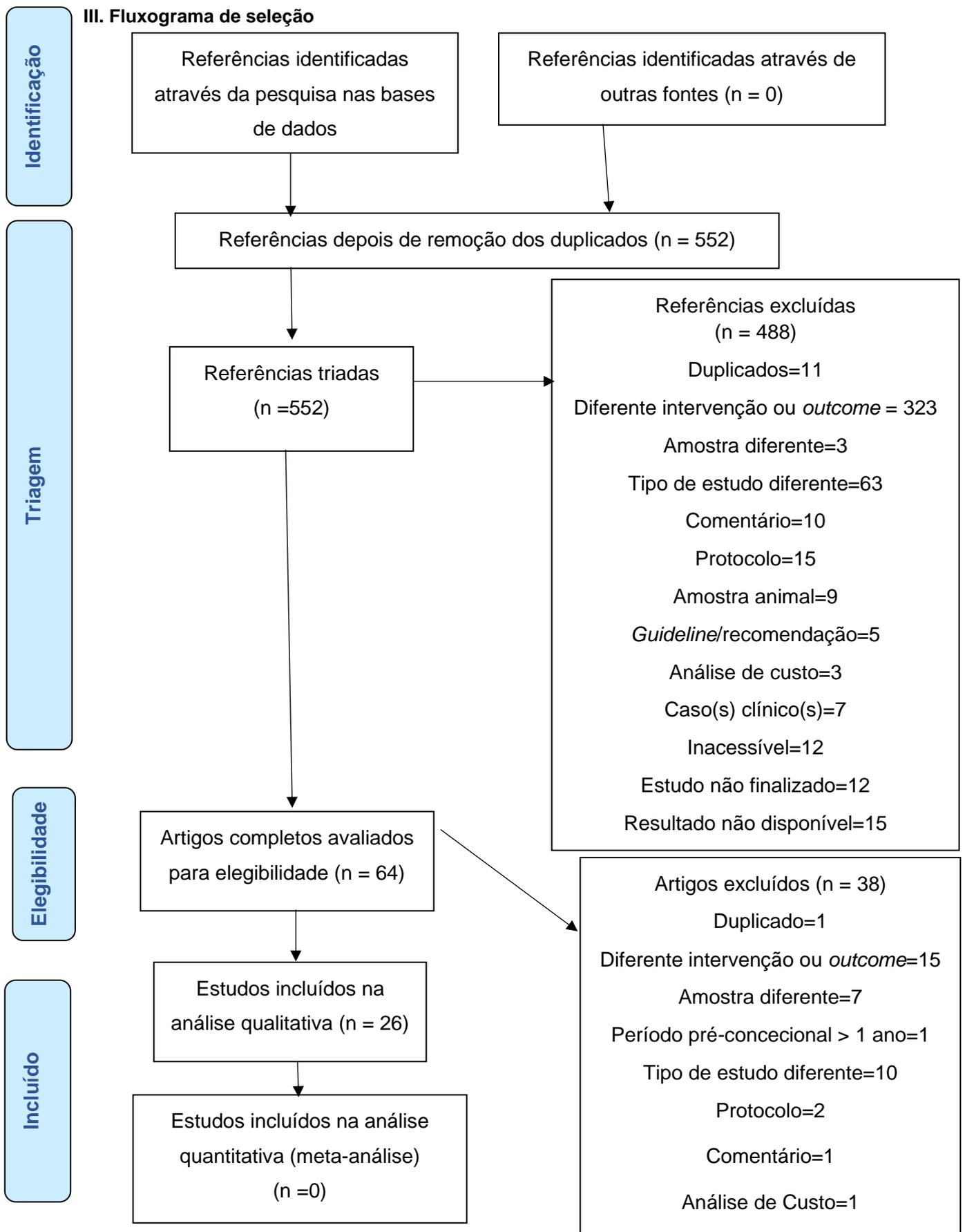
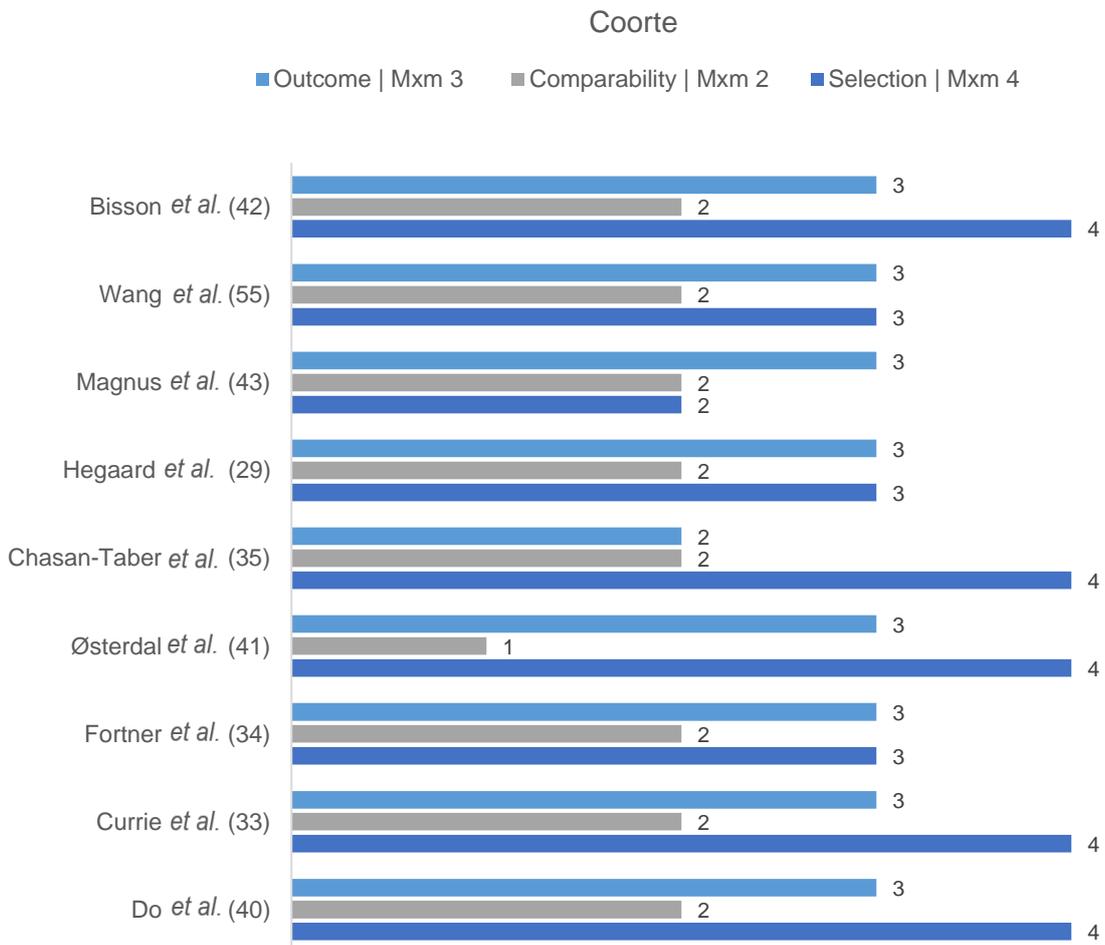
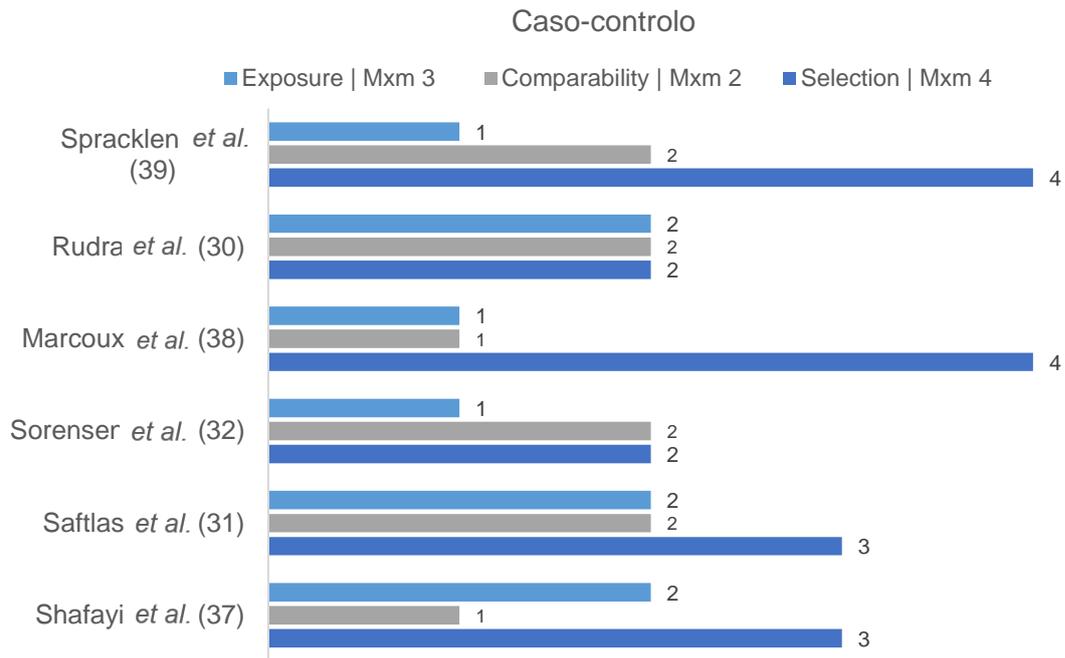


Fig. 3 – Digrama de fluxo PRISMA 2009, adaptado de Moher *et al.* (25)

#### IV. Risco de viés



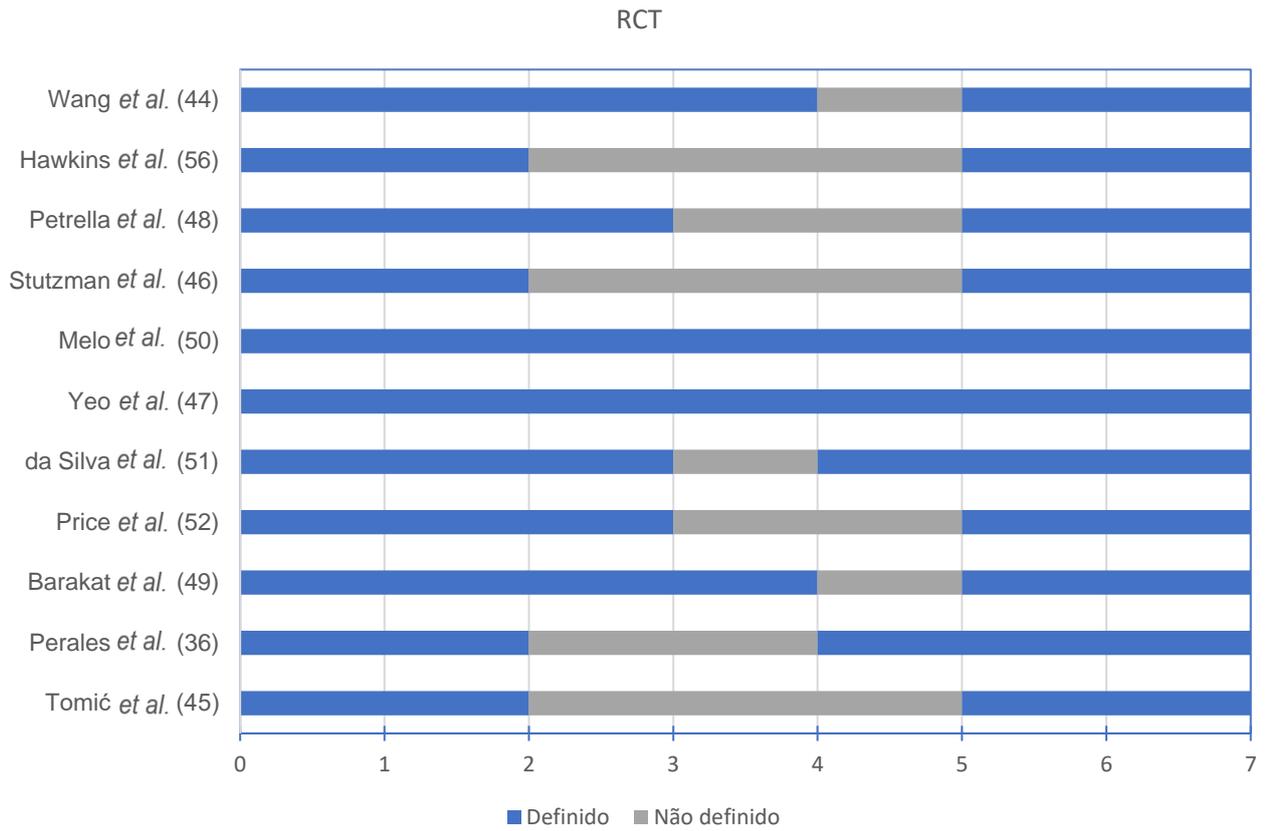


Figura 4 - Risco de viés. Moher *et al.* (26); Wells *et al.* (27)