

# ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO-OBSTÉTRICO E LABORATORIAL NA SÍNDROME HIPERTENSIVA NA GRAVIDEZ

## SOCIODEMOGRAPHIC, CLINICAL-OBSTETRIC AND LABORATORY ASPECTS IN HYPERTENSIVE SYNDROME IN PREGNANCY

## ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO-OBSTÉTRICO Y LABORATORIAL EN EL SÍNDROME HIPERTENSIVA EN EL EMBARAZO

Giovana Aparecida Gonçalves\*, Luciana Braz de Oliveira Paes\*\*, Maria Cláudia Parro\*\*\*, Nilson Mozas Olivares\*\*\*\*,  
Thais Gambarini\*\*\*\*\*, Mauro da Silva Casanova\*\*\*\*\*, Alfeu Cornélio Accorsi Neto\*\*\*\*\*

### Resumo

**Introdução:** A hipertensão arterial é uma doença considerada problema de saúde pública pelo seu elevado custo médico e social. A prevalência varia conforme a faixa etária, sexo, raça, obesidade e presença de patologias associadas, como diabetes e doença renal. Nas mulheres em idade procriativa, a prevalência vai de 0,6 a 2,0%, na faixa etária de 18 a 29 anos, e de 4,6 a 22,3%, na faixa etária de 30 a 39 anos. **Objetivo:** Com a finalidade de contribuir para a assistência prestada a esse grupo de gestantes, a presente proposta tem como objetivo identificar o perfil socio demográfico, clínico-obstétrico e laboratorial no pré-natal de mulheres portadoras de Síndrome Hipertensiva na Gravidez atendidas em um hospital-escola do interior paulista. **Material e Método:** Estudo retrospectivo e descritivo realizado através de análise de prontuários do Ambulatório de Gestação de Alto Risco no Hospital-Escola Emílio Carlos e do sistema integrado com dados laboratoriais do Hospital Padre Albino, entre junho de 2016 e junho de 2017, na cidade de Catanduva-SP. Foram colhidos dados das seguintes variáveis: idade, situação conjugal, cor da pele, ocupação, período do ciclo gravídico-puerperal, pressão arterial, glicemia, ureia, creatinina, plaquetopenia, enzimas hepáticas, entre outros. **Resultados:** As gestantes atendidas no referido serviço são em sua maioria brancas, com ensino médio completo, evangélicas, com idade na gestação de 24-34 anos e quanto aos aspectos laboratoriais e obstétricos, as pacientes apresentam funções renal e hepática dentro de valores de referência e a correlação LDH e glicemia pertinentes. Ao US doppler, os batimentos cardíacos fetais e os índices de líquido amniótico também se apresentaram dentro da normalidade. **Conclusão:** Este estudo tem sua relevância por trilhar o percurso da assistência pré-natal até o desfecho no atendimento ao nível hospitalar embora a simples realização dos exames não assegure a minimização do aparecimento da Síndrome Hipertensiva na Gravidez, sendo fundamental o investimento qualitativo desta ação.

**Palavras-chave:** Hipertensão. Gestante. Pré-eclâmpsia.

### Abstract

**Introduction:** Hypertension is a disease considered a public health problem due to its high medical and social costs. The prevalence varies according to age, gender, race, obesity and the presence of associated pathologies, such as diabetes and kidney disease. In women of childbearing age, the prevalence ranges from 0.6 to 2.0% (18 to 29 years old), and from 4.6 to 22.3% (30 to 39 years old). **Objective:** In order to contribute to the care provided to this group of pregnant women, the present proposal aims to identify the socio-demographic, clinical-obstetric and laboratorial profile in prenatal care of women with Hypertensive Syndrome in Pregnancy attended in a school hospital in the interior of São Paulo state. **Material and Method:** A retrospective and descriptive study was carried out through the medical records of the High Risk Pregnancy Clinic at Hospital-Escola Emílio Carlos and an integrated system with laboratory data from Hospital Padre Albino between June 2016 and June 2017, in the city of Catanduva-SP. Data were collected from the following variables: age, marital status, skin color, occupation, period of the pregnancy-puerperal cycle, blood pressure, blood glucose, urea, creatinine, thrombocytopenia, hepatic enzymes, among others. **Results:** The pregnant women attended at the referred service are mostly white, with high school education, evangelicals, with gestation age of 24-34 years and regarding the laboratory and obstetric aspects, the patients present renal and hepatic functions within reference values and the relevant LDH and glycemia correlation. At US Doppler, fetal heart rate and amniotic fluid levels also showed within normal limits. **Conclusion:** This study has its relevance for tracing the course of prenatal care until the outcome in hospital care, although the simple accomplishment of the exams does not ensure the minimization of the appearance of Hypertensive Syndrome in Pregnancy, being the qualitative investment of this action very important.

**Keywords:** Hypertension. Pregnant. Preedampsia.

### Resumen

**Introducción:** La hipertensión es una enfermedad considerada un problema de salud pública debido a sus altos costos médicos y sociales. La prevalencia varía según el grupo de edad, sexo, raza, obesidad y presencia de patologías asociadas, como la diabetes y la enfermedad renal. En mujeres en edad fértil, la prevalencia oscila entre el 0,6 y el 2,0% (de 18 a 29 años) y entre el 4,6 y el 22,3% (de 30 a 39 años). **Objetivo:** Con la finalidad de contribuir a la asistencia prestada a ese grupo de gestantes, la presente propuesta tiene como objetivo identificar el perfil socio demográfico, clínico-obstétrico y laboratorio prenatal de mujeres portadoras de Síndrome Hipertensivo en el embarazo atendidas en un hospital-escuela del interior paulista. **Material y Método:** Estudio retrospectivo y descriptivo realizado a través del análisis de prontuarios del Ambulatorio de Gestación de Alto Riesgo en el Hospital-Escola Emilio Carlos y del sistema integrado con datos de laboratorio del Hospital Padre Albino, entre junio de 2016 y junio de 2017, en la ciudad de Catanduva - SP. Los datos fueron recolectados de las siguientes variables: edad, estado civil, color de piel, ocupación, período del ciclo embarazo-puerperal, presión arterial, glucosa en sangre, urea, creatinina, trombocitopenia, enzimas hepáticas, entre otros. **Resultados:** Las gestantes atendidas en el referido servicios en su mayoría eran blancas, con enseñanza media completa, evangélicas, con edad en la gestación de 24-34 años y en cuanto a los aspectos de laboratorio y obstétricos, las pacientes presentan funciones renal y hepática dentro de valores de referencia y la correlación LDH y la glucemia pertinentes. En el US Doppler, la frecuencia cardíaca fetal y los niveles de líquido amniótico también se mostraron dentro de los límites normales. **Conclusión:** Este estudio tiene su relevancia por recorrer el recorrido de la asistencia prenatal hasta el desenlace en la atención al nivel hospitalario, aunque la simple realización de los exámenes no asegura la minimización de la aparición de la Síndrome Hipertensivo en el embarazo, siendo fundamental la inversión cualitativa de esta acción.

**Palabras clave:** Hipertensión. Embarazada. La preeclampsia.

\*Enfermeira. Doutora em Ciências pelo InCor, HC-FMUSP, pós-doutoramento pelo Departamento de Ginecologia-UNIFESP e pelo Laboratory of Angiogenesis and Neurovascular Link – VesaliusResearch Center/KULeuven -Leuven/Belgium. Docente dos cursos de Medicina e Enfermagem do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil. Contato:goncalves.giovana2@gmail.com  
\*\*Enfermeira obstetra e coordenadora da Maternidade do Hospital Padre Albino de Catanduva-SP. Docente do curso de Enfermagem do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil.  
\*\*\* Enfermeira, doutora em Ciências da Saúde, coordenadora e docente do curso de Enfermagem do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil. Contato: mcparro@gmail.com  
\*\*\*\* Mestre em Engenharia de Produção, docente dos cursos de Administração, Enfermagem e Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: nilsonmozas@yahoo.com.br  
\*\*\*\*\*Enfermeira graduada pelo curso de enfermagem do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil.  
\*\*\*\*\*Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: casanova\_mauro@hotmail.com  
\*\*\*\*\*Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: alfeuaccorsi@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A hipertensão na gestação é a principal causa de morte materna no país. Embora as taxas sejam diferentes dependendo da região estudada, a hipertensão ocupa o primeiro lugar, sendo responsável por cerca de 35% da taxa de 140-160 mortes maternas/100.000 nascidos vivos<sup>1,2</sup>. A taxa de mortalidade perinatal é de 150/1000 partos, e quando considerados outros diagnósticos como prematuridade, sofrimento fetal, crescimento fetal restrito, a hipertensão está assinalada como a maior causa dos óbitos fetal ou do recém-nato<sup>1,2</sup>.

A hipertensão na gestação apresenta-se como um dos principais problemas de saúde pública por causa de suas elevadas taxas de morbidade e mortalidade materna e perinatal<sup>3</sup>. Entre os principais fatores de risco para essa doença estão: nuliparidade, idade materna avançada, diabetes, hipertensão crônica, obesidade, histórico anterior ou familiar de pré-eclâmpsia e doença renal<sup>4</sup>.

A etiologia e fisiopatologia da Síndrome Hipertensiva na Gravidez (SHG) permanecem pouco compreendidas. Acredita-se estarem envolvidos fatores genéticos, imunológicos e ambientais<sup>5</sup>. A teoria sobre a patogênese da SHG mais aceita concebe a doença a uma possível disfunção endotelial materna, imunomediada, resultando em vasoconstricções arteriolares maiores do que as habituais na gestação e na hipertensão<sup>6</sup>. Acredita-se que numa tentativa do organismo de compensar a hipertensão, ocorra extravasamento de plasma para o espaço extravascular, levando à diminuição do volume plasmático, e da perfusão de diversos órgãos, como placenta, pulmões, cérebro, fígado e rins, que podem ficar comprometidos<sup>6</sup>.

Como parte da avaliação pré-natal inicial as mulheres grávidas devem ser questionadas sobre fatores de risco para pré-eclâmpsia. Após 20 semanas de gestação devem ser questionadas sobre sintomas específicos, incluindo distúrbios visuais, dores de cabeça persistentes, epigastralgie ou dor no quadrante superior direito e aumento de edema. A altura uterina deve ser medida em cada visita pré-natal, uma vez que o tamanho menor do que o esperado para a idade gestacional pode indicar Retardo de Crescimento Intrauterino ou oligodramnia. Edema facial e ganho de peso rápido também devem ser notados, pois esta síndrome se associa à retenção de fluidos<sup>7</sup>.

A classificação das doenças hipertensivas na gestação mais aceita em nosso meio é a adotada pelo Grupo de Estudo da Hipertensão Arterial na Gravidez do Programa Nacional de Hipertensão Arterial (EUA) e pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO-BR). Além de utilizada como uma base de acesso à grávida hipertensa, também guia o planejamento de seus cuidados<sup>8</sup>.

A SHG é uma patologia obstétrica que surge após a vigésima semana de gestação, sendo mais frequente no terceiro trimestre e estendendo-se até o puerpério. Caracteriza-se por apresentar hipertensão arterial, edema e/ou proteinúria, podendo culminar com convulsões e coma. Para o Ministério da Saúde, a pré-eclâmpsia pode ocorrer anteriormente à vigésima semana de gravidez, na moléstia trofoblástica gestacional, sendo, predominantemente, uma patologia de primigesta<sup>9,10</sup>. A doença, quando não tratada, evolui naturalmente para as formas graves, entre elas, a eclâmpsia<sup>11-13</sup>.

A SHG pode apresentar evolução distinta: pré-eclâmpsia – quando aparece apenas hipertensão, edema e/ou proteinúria. A pré-eclâmpsia, isolada ou superposta à hipertensão arterial crônica, está associada aos piores resultados, maternos e perinatais, das síndromes hipertensivas. Hipertensão arterial é a elevação da pressão para números acima dos valores considerados normais<sup>14</sup>.

Define-se hipertensão na gravidez quando há um aumento na pressão arterial (PA) sistólica, superior a 30 mmHg; e/ou na PA diastólica, superior a 15 mmHg, do valor normal da cliente, conhecido previamente, confirmado após duas medidas, com intervalos de, no mínimo, 4 horas, com a gestante sentada, em repouso. A proteinúria é a presença de 300 mg ou mais de proteínas na urina em uma coleção de 24 horas. O edema, quando existente, pode ser localizado ou generalizado<sup>14</sup>.

Além desses sintomas, também pode ocorrer oliguría: diurese inferior a 400 ml por dia, cefaleia, dor epigástrica, cianose ou edema pulmonar confirmado, dor no hipocôndrio direito (rotura da cápsula de Glinson), trombocitopenia grave (plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>), anemia hemolítica microangiopática (hemólise, icterícia e/ou elevação das enzimas hepáticas), e crescimento intrauterino retardado (CIUR ou RCIU). Eclâmpsia é o aparecimento de convulsão em uma paciente com pré-edâmpsia. Pode ocorrer na gravidez, parto ou

até dez dias de puerpério. A iminência de eclâmpsia é caracterizada, clinicamente, por sinais de encefalopatia hipertensiva, dor no epigástrio e hipocôndrio direito<sup>14</sup>.

Apesar da sua importância em saúde pública, a etiologia da hipertensão, que se manifesta na gestação (pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional), permanece desconhecida.

## OBJETIVO

Com a finalidade de contribuir para a assistência prestada a esse grupo de gestantes bem como melhorar a assistência através de pesquisas, a presente proposta tem como objetivo identificar o perfil socio demográfico, clínico-obstétrico e laboratorial no pré-natal de mulheres portadoras de SHG atendidas em um hospital-escola do interior paulista.

## MATERIAL E MÉTODO

Estudo retrospectivo e descritivo realizado através de análise de prontuários do Ambulatório de Gestação de Alto Risco no Hospital-Escola Emílio Carlos (HEEC) e do sistema integrado com dados laboratoriais do Hospital Padre Albino (HPA), na cidade de Catanduva-SP. Todas as pacientes inclusas neste estudo foram atendidas e diagnosticadas sob o CID 013 – definido por Hipertensão Gestacional (induzida pela gravidez), sem proteinúria significativa - no HPA no período compreendido entre junho de 2016 e junho de 2017.

A coleta de dados foi feita pela avaliação retrospectiva de prontuários, seguindo um formulário elaborado contendo dados maternos para CID 013. As informações epidemiológicas coletadas foram: idade materna (anos), cor da pele (anotado no prontuário médico), religião e escolaridade. Os dados laboratoriais coletados foram: hematócrito (%), ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), glicemia (mg/dL), alanina aminotransferase (TGO) (U/L), aspartato aminotransferase (TGP) (U/L), desidrogenase láctica (LDH) (U/L). Os parâmetros ultrassonográficos avaliados foram: índice de líquido amniótico (ILA), batimentos cardíacos fetais (BCF).

Os critérios de inclusão no estudo foram a confirmação médica de SHG, ter idade maior ou igual a 18 anos e ter anexado ao prontuário o cartão do pré-natal.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA),

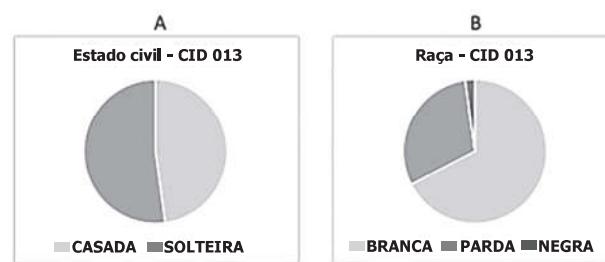
sob o número: 69387517.0.0000.5430.

Os resultados foram expressos em média ± DP e as diferenças estatisticamente significativas analisadas pelo teste T de Student não pareado entre duas medidas, e teste ANOVA quando mais de duas variáveis forem consideradas. O grau de significância definido com  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

As características sociodemográficas, bem como a idade gestacional, das 116 gestantes selecionadas para o estudo estão summarizadas nos Gráficos 1, 2 e 3.

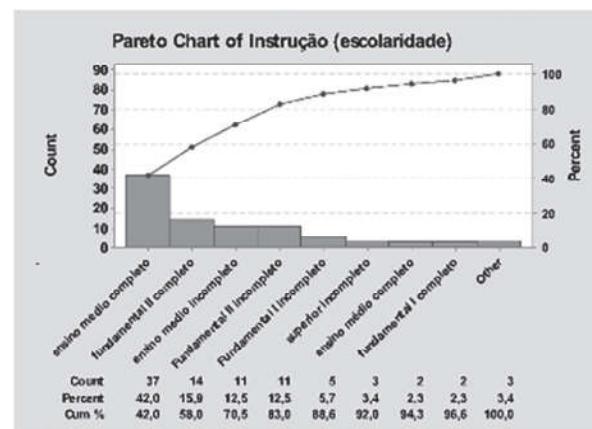
**Gráfico 1 -** (A) Estado civil das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelo HPA; (B) Raça das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelo HPA



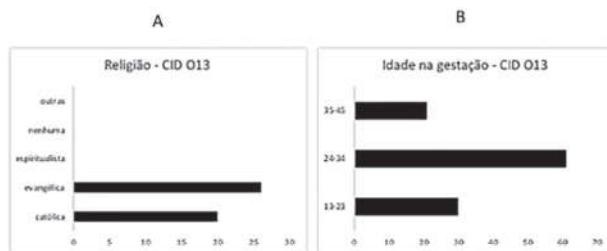
Nota-se que 60% das pacientes são casadas (Gráfico 1A) e 80% são de raça branca, 15% pardas e 5% negras (Gráfico 1B).

Pelo Diagrama de Pareto (Figura 1), observa-se que 42% das pacientes apresentam ensino médio completo, e que a maioria se autodenominam evangélicas (27 pacientes) (Gráfico 2A) e apresentavam idade na gestação de 24-34 anos (60%) (Gráfico 2B).

**Figura 1 -** Escolaridade das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelo HPA



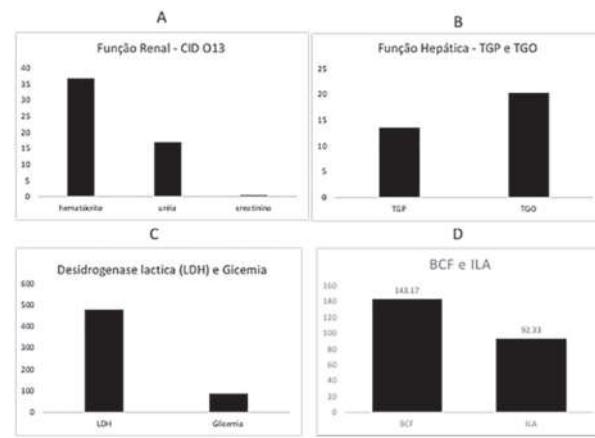
**Gráfico 2 -** (A) Religião das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelo HPA; (B) Idade na gestação



No Gráfico 3 encontram-se os seguintes parâmetros laboratoriais: função renal (hematócrito, ureia e creatinina), função hepática (TGO e TGP) (Gráfico 3B); desidrogenase láctica (LDH) e glicemia (Gráfico 3C) apresentam-se dentro dos valores dereferência.

Não se observam diferenças quanto ao ILA e BCF ao exame por imagem adquirido através de ultrassonografia com doppler (Gráfico 3D).

**Gráfico 3 -** (A) Função renal das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelos HEEC e HPA; (B) Função hepática (TGO e TGP) das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelos HEEC e HPA; (C) Desidrogenase láctica (LDH) e glicemia das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelos HEEC e HPA; (D) Batimentos cardíacos fetais (BCF) e ILA durante US doppler das pacientes portadoras de CID 013 atendidas pelos HEEC e HPA



## DISCUSSÃO

No presente estudo as pacientes com SHG apresentaram parâmetros laboratoriais e imagem dentro dos valores de referência, apesar do diagnóstico CID 013.

As síndromes hipertensivas da gravidez também podem estar relacionadas a alterações na função de órgãos alvo. A disfunção de órgãos alvo na SHG e condições adversas, que consistem em sinais e sintomas maternos, resultados laboratoriais anormais e resultados anormais da monitorização fetal podem anunciar o desenvolvimento de complicações maternas ou fetais graves<sup>6</sup>. Utilizou-se o critério para diagnóstico de SHG que considera necessária

a presença de proteinúria<sup>12</sup>. Publicações recentes, no entanto, considera o diagnóstico de SHG mesmo na ausência da mesma, desde que estejam presentes alterações laboratoriais (plaquetopenia, transaminases e creatinina) ou clínicas (edema pulmonar, cefaleia e turvação visual)<sup>1,6,15</sup>.

Durante uma gestação normal, o fluxo sanguíneo renal aumenta, levando a um aumento da taxa de filtração glomerular, que resulta em uma redução das concentrações séricas de ureia e creatinina, em média 15,0 e 0,5 mg/dL, respectivamente<sup>16</sup>. No presente estudo, os níveis séricos de ureia e creatinina de ambos os grupos estavam de acordo aos observados no estudo de Chang e Streitman<sup>16</sup>, o que sugere que as pacientes estavam com a função renal preservada.

Quanto à função hepática, geralmente, durante uma gravidez normal, as concentrações séricas de TGO e TGP permanecem normais. Assim, quando há alguma alteração, é necessária uma investigação. Cerca de 20 a 30% das pacientes com SHG têm a função hepática alterada enquanto que as concentrações de bilirrubina raramente aumentam<sup>17</sup>.

Neste estudo, as concentrações de TGO e TGP estavam dentro do valor de referência. Alterações hepáticas são frequentemente em pacientes com SHG, porém na mesma frequência que ocorrem entre gestantes não hipertensas.

As pacientes com SHG apresentam características epidemiológicas de pacientes com risco de complicações por doenças crônicas, devido à relação entre obesidade e risco de diabetes e hipertensão<sup>18</sup>.

Os dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e de imagem de gestantes com quadro hipertensivo apresentados neste estudo são significativos e a limitação está na ausência de seguimento prospectivo destas mulheres.

## CONCLUSÃO

Pacientes com SHG apresentam parâmetros clínicos e laboratoriais de maior gravidade, taxas superiores de cesárea e piores resultados maternos e perinatais, necessitando de rigorosa monitorização durante a gravidez, devido ao acometimento de múltiplos órgãos, com consequente alteração dos exames laboratoriais.

Os resultados mostraram que em relação aos

aspectos sociodemográficos, as pacientes atendidas no referido serviço são em sua maioria brancas, com ensino médio completo, evangélicas, com idade na gestação de 24-34 anos. Quanto aos aspectos laboratoriais e obstétricos, as pacientes apresentam funções renal e hepática dentro de valores de referência e a correlação LDH e glicemia pertinentes. Ao US doppler, os batimentos cardíacos fetais e os índices de líquido amniótico também se apresentaram dentro da normalidade.

Conclui-se, portanto, que este estudo tem sua relevância por trilhar o percurso da assistência pré-natal até o desfecho no atendimento ao nível hospitalar. Embora a simples realização dos exames não assegure a minimização do aparecimento da SHG, considera-se fundamental o investimento qualitativo desta ação.

## REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1122-31.
2. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46(6):1243-49.
3. Chaim SRP, Oliveira SMJV, Kimura AF. Hipertensão arterial na gestação e condições neonatais ao nascimento. *Acta Paul Enferm*. 2008; 21(1):53-8.
4. Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Antonsen S, Chalmers J, Cnattingius S, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open* [Internet]. 2011 [citado em 3 ago. 2017]; 1:e000101. Disponível em: <https://bmjopen.bmjjournals.com/content/1/1/e000101>
5. Peracoli JC, Parpinelli MA. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(10):627-34.
6. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, Von Dadelszen P. For the Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline, 206, Mar2008. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 30(3):S1-48.
7. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(2):460-5.
8. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376(9741):631-44.
9. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Políticas de Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico. 3<sup>a</sup>. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000.
10. Ministério da Saúde (BR). Pré-natal e puerpério, atenção qualificada e humanizada. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2005
11. Araujo FM, Duarte G, Nomelini J, Lôbo RB, Ramos ES. Familial occurrence of gestational hypertensive disorders in a Brazilian population. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(3):357-62.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-22.
13. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009; 33(3):130-7.
14. Rezende J. Obstetrícia. 10<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
15. Lubbe WF. Hypertension in pregnancy: whom and how to treat. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24 Suppl 1:15S-20S.
16. Chang J, Streitman D. Physiologic adaptations to pregnancy. *Neurol Clin*. 2012; 30(3):781-9.
17. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375(9714):594-605.
18. McClure CK, Catov JM, Ness R, Bodnar LM. Associations between gestational weight gain and BMI, abdominal adiposity, and traditional measures of cardiometabolic risk in mothers 8 y postpartum. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(5):1218-25.