

Função endotelial e perfusão uterina e em gestações subsequentemente complicadas por pré-eclâmpsia

Endothelial function and uterine perfusion in subsequent pregnancies complicated by preeclampsia

Ludmila Barcelos Porto¹, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão², Henrique Vitor Leite³, Antônio Carlos Vieira Cabral³

DOI: 10.5935/2238-3182.20150064

RESUMO

Introdução: a fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE) baseia-se em deficiência no processo de placentação, associada à disfunção endotelial sistêmica materna. A investigação da ocorrência desses fenômenos, antes do aparecimento das manifestações clínicas da PE, pode constituir-se em novo método propedêutico para sua predição. **Objetivos:** comparar o processo de placentação e a função endotelial de gestantes de alto risco para desenvolvimento de PE, correlacionando esses achados com o seu desenvolvimento posterior. **Pacientes e métodos:** 74 gestantes foram submetidas ao exame de dilatação fluxomediada (DFM) da artéria braquial e dopplerfluxometria das artérias uterinas para avaliação da função endotelial e do processo de placentação, respectivamente. Os exames foram realizados entre 16 e 20 semanas de gestação e as pacientes foram acompanhadas até o puerpério. **Resultados:** 15 pacientes tiveram a gestação complicada por PE e 59 mantiveram-se normotensas até o puerpério. Pacientes que subsequentemente desenvolveram PE apresentaram, entre 16 e 20 semanas de gestação, maiores valores no índice de pulsatilidade das artérias uterinas ($p < 0,001$), mas a análise da DFM não apresentou diferença em relação às pacientes que se mantiveram normotensas. **Conclusão:** os dados observados sugerem que a deficiência no processo de placentação precede cronologicamente as manifestações clínicas de PE, o que não ocorre com a disfunção endotelial.

Palavras-chave: Pré-Eclâmpsia; Complicações na Gravidez; Endotélio; Hipertensão Induzida pela Gravidez.

ABSTRACT

Introduction: the pathophysiology of preeclampsia (PE) is based on a deficiency in the process of placentation associated with systemic maternal endothelial dysfunction. The investigation on the occurrence of these phenomena before the onset of PE clinical manifestations can become a new diagnostic method for its prediction. **Objectives:** to compare the process of placentation and endothelial function in pregnant women at high-risk for PE development, correlating these findings with its further development. **Patients and methods:** 74 pregnant women underwent flow-mediated dilation (DFM) of the brachial artery and Doppler flowmetry of uterine arteries to assess endothelial function and placentation process, respectively. The examinations were performed between 16 and 20 weeks of gestation and patients were followed until the postpartum period. **Results:** 15 patients had pregnancies complicated by PE and 59 remained normotensive until the postpartum period. Patients who subsequently developed PE presented high values of pulsatility index in uterine arteries ($p < 0.001$), between 16 and 20 weeks gestation, however, the analysis of DFM did not show difference

¹ Médica. Médica Residente do Programa de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médico. Doutor. Hospital Risoleta Tolentino Neves da UFMG. Diretor de Pesquisa do Grupo de Cirurgia Ginecológica do Hospital da Baleia. Belo Horizonte, MG – Brasil. Professor da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana. Vespasiano, MG – Brasil.

³ Médico. Doutor. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 28/01/2013
Aprovado em: 20/10/2013

Instituição:
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Augusto Henriques Fulgêncio Brandão
E-mail: augustohbrandao@hotmail.com

compared to patients who remained normotensive. Conclusion: The observed data suggest that deficiency in the placentation process chronologically precedes the clinical manifestations of PE, which does not occur with endothelial dysfunction.

Key words: Pre-Eclampsia; Pregnancy Complications; Endothelium; Hypertension, Pregnancy-Induced.

INTRODUÇÃO

As desordens hipertensivas da gestação são complicações clínicas extremamente temidas, pelo alto potencial de letalidade e morbidade. A pré-eclâmpsia (PE) complica 5 a 7% das gestações consideradas de risco habitual e atinge incidência de até 20% em gestações consideradas de alto risco para o seu desenvolvimento.^{1,3}

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às manifestações clínicas da PE constituem motivo de intensa produção científica. Postula-se, atualmente, que o comprometimento precoce da diferenciação placentária propicia ambiente hipoxêmico localizado, com liberação de debris placentários lesivos ao endotélio vascular materno.⁴⁻⁶ A disfunção endotelial gerada, por sua vez, compromete ainda mais a perfusão placentária, aumentando a hipóxia presente, e cria um mecanismo de perpetuação fisiopatológica que só termina com a total retirada da placenta. A lesão do endotélio é causa da perda do controle do tônus arterial, que culmina com a elevação dos níveis pressóricos sistêmicos maternos. A lesão endotelial renal ocorre posteriormente, levando à glomerulopatia e à proteinúria.⁷

Métodos clínicos de avaliação desses processos fisiopatológicos são de grande interesse na prática médica, pois permitem acompanhar a evolução da PE ou prever o aparecimento de suas manifestações clínicas, considerando que eles as antecedem cronologicamente. A avaliação da perfusão placentária é feita, rotineiramente, pela dopplerfluxometria de artérias uterinas, sendo que em sua análise o índice de pulsatilidade (IP-AUt) aumentado constitui-se em parâmetro mais fidedigno para predição da PE.^{10,11} Pode-se usar, clinicamente, para a análise da função endotelial, o teste de dilatação fluxomediada (DFM) da artéria braquial, que mede a variação do calibre arterial secundária a um estímulo hipoxêmico.¹²

Considerando a antecedência cronológica desses eventos fisiopatológicos em relação às manifestações clínicas da PE e tendo disponíveis testes clí-

nicos para detecção e avaliação dos mesmos, este estudo objetivou avaliar possíveis diferenças nos valores de IP-AUt e DFM, comparando gestantes que desenvolveram ou não PE.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Foram selecionadas 74 pacientes pertencentes ao serviço de Pré-natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) para este estudo longitudinal. Desse total, 15 e 59 gestantes desenvolveram e não desenvolveram PE até duas semanas após o parto, respectivamente. Todas as selecionadas para o estudo apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de PE: hipertensão arterial sistêmica crônica (17; 22,9%); diabetes *mellitus* pré-gestacional (10; 13,5%); história pessoal de PE em gestação anterior (18; 24,3%); história familiar (mãe ou irmã) de PE (14; 18,9%); índice de massa corporal elevado (definido como $>35 \text{ kg/m}^2$) (18; 24,3%).

O diagnóstico de PE foi realizado de acordo com os critérios definidos pelo *National High Blood Pressure Education Program Working group on high blood pressure in pregnancy*, 2000.¹⁴ Segundo essa classificação, a PE é definida como elevação da pressão arterial sistêmica após 20 semanas de gestação (níveis pressóricos $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$ em duas aferições com intervalo de seis horas), acompanhada de proteinúria (1+ ou mais na medida de proteinúria de fita ou proteinúria 24h $> 0,3 \text{ g}$). A sobreposição de PE em pacientes com hipertensão arterial sistêmica crônica foi considerada diante de um dos seguintes fatores:

- elevação significativa dos níveis pressóricos sistêmicos (acima de $160 \times 110 \text{ mmHg}$);
- proteinúria maciça (mais de 2,0 gramas em 24 horas);
- aumento significativo dos níveis pressóricos após período de bom controle;
- creatinina sérica em valores superiores a 1,2 mg/dL.

Após a consulta médica regular de pré-natal entre 16⁺⁰ semanas e 19⁺⁶ semanas de gestação, as pacientes foram convidadas a participar deste estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFGM. As pacientes selecionadas para participar foram informadas da sua realização no

momento do recrutamento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após o consentimento, elas foram submetidas ao exame da dilatação fluxomediada da artéria braquial e dopplerfluxometria de artérias uterinas.

Dilatação fluxomediada da artéria braquial

A técnica de avaliação da dilatação fluxomediada da artéria braquial (DFM) foi realizada utilizando-se aparelho de ultrassonografia com doppler colorido *SONOACE 8800® – Medson Co, Ltd*, com sonda linear de 4 a 8 MHz. As pacientes foram colocadas em repouso por 15 minutos em decúbito dorsal. Realizou-se a medida da pressão arterial sistêmica de todas as gestantes e a artéria braquial foi identificada medialmente na fossa antecubital do membro superior dominante. Foi obtida imagem do vaso a cerca de 5 cm do cotovelo do membro superior, sendo realizado um corte longitudinal (modo B) durante o momento de menor distensão do vaso, correspondente à diástole cardíaca, e obtida do resgate de imagens pelo “*cine loop*” do equipamento. A imagem foi congelada para obtenção da média de três medidas do calibre do vaso (D1). Após essa primeira aferição, o manguito do esfigmomanômetro posicionado distalmente (no antebraço) ao local da medida da artéria braquial foi insuflado por 5 min até uma pressão superior a 250 mmHg e posteriormente desinsuflado vagarosamente. A média de três novas medidas do calibre do vaso foi obtida com a mesma técnica descrita anteriormente, após 1 min da desinsuflação do manguito (D2). O valor de DFM foi obtido com base no cálculo da seguinte fórmula: $DFM (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$, sendo D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão. Todos os exames foram realizados sempre pelo mesmo profissional do HC-UFMG, treinado e certificado em ultrassonografia.

Dopplerfluxometria de artérias uterinas

O doppler colorido de artérias uterinas foi realizado por examinador treinado, que desconhecia as informações clínicas da paciente. Para os exames utilizou-se doppler colorido de alta resolução *Medison 8800*, com sonda convexa com 3,5 MHz de frequência. Os exames foram realizados com

paciente em decúbito dorsal, com duração média de 5 min. A insonação das artérias foi feita em seu terço proximal, com angulação máxima de 60°. O cálculo do IP das artérias uterinas foi obtido a partir de uma onda, similar a no mínimo três outras ondas simétricas encontradas. A incisura proto-diastólica também foi observada. O IP médio das artérias uterinas foi calculado usando-se a média aritmética simples entre os valores de IP das artérias uterina esquerda e direita.

Análise estatística

A normalidade dos dados contínuos foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. O teste t de Student foi utilizado para comparação de variáveis com distribuição normal entre os grupos de pacientes que desenvolveram ou não a PE. O teste qui-quadrado de Pearson comparou variáveis categóricas e o teste T de Mann-Whitney comparou variáveis contínuas sem distribuição normal. A significância estatística foi definida com $p < 0,05$. Para as análises utilizou-se o *Software SPSS®19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)*.

RESULTADOS

Das 74 gestantes que participaram do estudo, 15 desenvolveram PE, sendo seis na forma precoce de apresentação (manifestações clínicas antes de 34 semanas de gestação) e nove na forma tardia (depois de 34 semanas).

Os dados demográficos e resultados de exames dos dois grupos (desenvolvimento de PE X não desenvolvimento de PE) estão expressos na Tabela 1.

Entre 16^{±0} e 19^{±6} semanas de gestação, o grupo de pacientes que desenvolveu PE posteriormente apresentou maior média no IP-AUt quando comparado ao grupo sem desenvolvimento de PE ($p < 0,001$). Entretanto, não houve diferença entre os dois grupos quanto ao valor médio da DFM.

DISCUSSÃO

Com o intuito de prevenir ou minimizar as complicações da PE, é fundamental que se tenha melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que culminam nas manifestações clínicas da síndrome.

Tabela 1 - Características Clínicas e exames ultrassonográficos das pacientes divididas nos dois grupos de estudo

	Pacientes sem Pré-eclâmpsia (n=59)	Pacientes com Pré-eclâmpsia (n=15)	Valor de p
Idade Materna (anos)	29,7 ± 6,4	30,1 ± 4,2	0,76**
Índice de Massa Corporal (kg/m ²) ¹	24,9 ± 6,5	27,5 ± 6,7	0,20**
<i>Obesas</i>	17 (14%)	4 (22%)	0,24***
<i>Não-obesas</i>	42 (86%)	11 (78%)	
Número de gestações (mediana, limites)	2 (1 – 8)	3 (1 – 6)	0,14**
<i>Primigestas</i>	24 (41%)	7 (47%)	0,17***
<i>>1 gestação</i>	35 (59%)	8 (53%)	
Etnia ²			
<i>Caucasianas</i>	14 (24%)	4 (27%)	0,42***
<i>Afro-Americanas</i>	13 (22%)	3 (20%)	
<i>Outras</i>	32 (54%)	8 (53%)	
Idade Gestacional quando examinadas (semanas)	17,5 ± 1,3	17,0 ± 1,3	0,142*
Pressão Arterial Média quando examinadas (mmHg)	89,7 ± 8,5	94,0 ± 5,2	0,020*
IP médio das artérias uterinas entre 16 e 20 semanas	1,05 ± 0,23	1,39 ± 0,14	0,000*
Diâmetro Basal da Artéria Braquial 16-20 semanas	3,37 ± 0,47	3,47 ± 0,48	0,489*
Dilatação Fluxo-mediada da Artéria Braquial (%) 16-20 semanas	5,66 ± 3,31	3,93 ± 3,05	0,067*

*Teste T de Student, **Teste U Mann-Wthitney, ***Teste qui-quadrado.

¹ Obesidade definida como índice de massa corporal superior a 30 Kg/m².

² Etnia auto declarada pela paciente no momento do recrutamento para o estudo.

A lesão endotelial materna já foi demonstrada em pacientes com diagnóstico clínico de PE, tanto em sua forma precoce (antes de 34 semanas de gestação), como em sua forma tardia (depois de 34 semanas de gestação).¹⁵ O comprometimento da perfusão uterina sabidamente é evento precoce na fisiopatologia da PE, demonstrado desde o primeiro trimestre gestacional.¹⁵⁻¹⁷

O presente estudo traz contribuição importante nesse sentido ao demonstrar que, em gestações de alto risco devidamente acompanhadas, pode ser detectado comprometimento da perfusão placentária por meio da dopplerfluxometria de artérias uterinas, predizendo risco aumentado de desenvolvimento de PE.

Esse fenômeno já foi demonstrado, inclusive, em idades gestacionais mais precoces, ao final do primeiro trimestre gestacional, como observado por Plascencia *et al.*¹¹ e Gomez *et al.*¹⁸ Redução nos valores de DFM no final do segundo trimestre já foi comprovada,¹⁹ com o intuito de prever as manifestações clínicas da PE. A associação da dopplerfluxometria de artérias uterinas e DFM foi demonstrada por Savvidou *et al.*,²⁰ mostrando-se capaz de diferenciar gestantes com posterior desenvolvimento de PE e CIUR, corroborando a associação fisiopatológica das duas entidades.

Não se encontrou, neste estudo, diferença entre os valores de DFM entre os dois grupos avaliados, sugerindo que, na idade gestacional avaliada, a lesão endotelial possivelmente ainda não ocorreu, sendo semelhante em gestantes com ou sem posterior desenvolvimento de PE. Possíveis explicações para esse fato baseiam-se no preceito de que a lesão endotelial sistêmica sucede a deficiência do processo de placentação na cadeia de eventos fisiopatológicos que caracteriza a PE.

Em conclusão, estes resultados demonstram que a perfusão placentária deficiente precede cronologicamente a disfunção endotelial sistêmica no processo de desenvolvimento da PE.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The World Health report: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005
2. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent pre-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 1):359-72.
3. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Hypertension Guideline C, Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Mar; 30(3 Suppl):S1-48.

4. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech*. 2012 Jan; 5(1):9-18.
5. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Oct; 29(7):576-82.
6. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005; 46(6):1243-9.
7. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2009 Mar; 7(3):375-84.
8. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2010; 5(1):173-92.
9. Diniz A, Moron A, Santos M, Sass N, Pires C, Debs C. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 100:216-20.
10. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec; 32(7):877-83.
11. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32(2):138-46.
12. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated Dilatation. *Hypertension*. 2010; 55(5):1075-85.
13. Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. *Hypertension*. 2010 Jan; 55(1):189-93.
14. 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.
15. Campbell OM, Graham WJ, Lancet Maternal Survival Series steering group. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*. 2006; 368(9543):1284-99.
16. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(2 Pt 1):359-72.
17. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 2011; 31(1):3-6.
18. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32(2):128-32.
19. Takase B, Goto T, Hamabe A, Uehata A, Kuroda K, Satomura K, et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2003; 17(10):697-704.
20. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet*. 2003; 361(9368):1511-7.
21. Brandão AHF, Barbosa AS, Lopes APBM, Leite HV, Cabral AC. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras*. 2012 jan/fev; 45(1):20-3.