

Acompanhamento longitudinal da função endotelial em gestações de mulheres saudáveis analisada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

Longitudinal follow-up of endothelial function in pregnancies of health women analyzed by the flow-mediated dilation of the brachial artery

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão¹, Ludmila Maria Guimarães², Ana Paula Brum Miranda Lopes³, Henrique Vitor Leite⁴, Antônio Carlos Vieira Cabral⁴

RESUMO

Introdução: diferentes alterações cardiovasculares são observadas durante a gravidez, incluindo a redução da resistência vascular sistêmica. A função endotelial preservada é essencial para a regulação do tônus arterial, a partir da produção e liberação de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador endógeno. Lesão do endotélio vascular é observada na pré-eclâmpsia, o que compromete a capacidade de vasodilatação. A dilatação fluxo-mediada (FMD) da artéria braquial é o método mais comumente usado na avaliação da função endotelial vascular em seres humanos. Essa técnica é atraente porque é não invasiva e permite medições repetidas. **Objetivos:** este estudo pretende avaliar, por meio do FMD, a função endotelial durante diferentes momentos da gestação. **Material e métodos:** trata-se de estudo longitudinal, em que 16 mulheres saudáveis, primigestas, com gestação espontânea foram selecionadas no ambulatório de pré-natal do Hospital das Clínicas da UFMG. Foram realizadas três diferentes medições do FMD, correspondentes a 15±3; 28 e 36 semanas de gestação. Para examinar a resposta do FMD, foi utilizado um manguito de rápida inflação/deflação para fornecer o estímulo isquêmico durante cinco minutos. O teste de t de Hotelling foi usado para comparar os resultados do FMD. As diferenças entre os resultados de quaisquer duas medidas foram analisadas por comparação pareada, com ajuste de Bonferroni. **Resultados:** a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, medida em três momentos, apresentou variação ao longo da gestação (p=0,023). Entretanto, as análises pareadas só evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre a 1ª (9,93 ± 1,44%) e a 2ª medidas (9,93 ± 1,44%; 14,31 ± 1,26%; p=0,025). Não houve diferença significativa se comparadas a 1ª ou a 2ª medida com a 3ª (12,0 ± 0,86%) (p=0,58; p=0,16, respectivamente). **Conclusões:** os resultados do FMD são variáveis de acordo com o período de gestação, o que mostra a variação da função endotelial durante a gravidez. É preciso estabelecer um momento-padrão na gestação para realizar o teste, permitindo a comparação de resultados.

Palavras-chave: Endotélio; Resistência Vascular; Pré-Eclâmpsia.

ABSTRACT

Introduction: Different cardiovascular alterations are seen during pregnancy, including reduction of the systemic vascular resistance. The preserved endothelial function is essential for regulating the arterial tonus from the production and release of nitric oxide (NO), which is a robust endogenous vasodilator. A vascular endothelial injury is seen in preeclampsia, which compromises the vasodilatation capacity. The flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery is the most common method used for evaluating the vascular endothelial function in human beings. This is an appealing technique for it is noninvasive and allows repeated measures. **Objectives:** This study seeks to as-

¹ Doutorando no Programa Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Mestranda no Programa Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médica do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 28/01/2012

Aprovado em: 19/07/2012

Instituição

Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão
Av. Professor Alfredo Balena, 110 – 4º andar
Bairro: Santa Efigênia
CEP: 30130-100
Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: augustohbrandao@hotmail.com

sess, through FMD, the endothelial function in different pregnancy moments. Material and Methods: This is a longitudinal study, in which 16 primigravid healthy women, with a spontaneous gestation were chosen in the pre-natal ambulatory at Hospital das Clínicas from Minas Gerais Federal University. Three different measurements of the FMD, corresponding to 15±3; 28 and 36 pregnancy weeks, were carried out. In order to examine the FMD, a fast inflation/deflation cuff was used for providing an ischemic stimulus during five minutes. Hotelling's t-test was applied to compare the FMD results. The differences between the results from any two measures were analyzed by pairing comparison, with Bonferroni correction. Results: The flow-mediated dilation of the brachial artery measured in three moments presented a variation throughout pregnancy ($p=0.023$). However, pairing analyses only evidenced a significant statistically difference between the 1st ($9.93\pm1.44\%$) and 2nd ($9.93\pm1.44\%$; $14.31\pm1.26\%$; $p=0.025$) measures. If the 1st or 2nd measures were compared to the 3rd ($12.0\pm0.86\%$) one ($p=0.58$; $p=0.16$, respectively), no significant differences were seen. Conclusions: The FMD results are variable according to the period of gestation, which shows the variation of endothelial function in pregnancy. All data also indicate that it's necessary to establish a standard moment in gestation to carry out the test, allowing the comparison of the results.

Key words: Endothelium; Vascular Resistance; Pre-Eclampsia.

INTRODUÇÃO

A gestação determina várias adaptações fisiológicas no organismo materno. As modificações são intensas e começam logo após a fertilização do óvulo, prosseguem por toda a gravidez e continuam além do parto. Tais adaptações são devidas ao conceito em crescimento, à produção hormonal placentária, à ação mecânica promovida pelo volume do útero e ao preparo do corpo materno para o parto e a lactação. Entre as adaptações fisiológicas do organismo materno à gravidez, as alterações cardiovasculares assumem especial importância pela sua magnitude e envolvimento em alguns processos patogênicos. As alterações mais expressivas ocorrem no débito cardíaco, resistência periférica e no direcionamento do fluxo sanguíneo preferencial a determinadas regiões para atendimento da demanda aumentada pelo oxigênio.^{1,2}

A diminuição na resistência vascular periférica, clinicamente observada pela redução da pressão arterial a partir do segundo trimestre da gestação, decorre do efeito vasodilatador da progesterona e de outros mecanismos ainda a serem determinados.²

No endotélio vascular, interagem as prostaglandinas e um fator dilatador mediado pelo óxido nítrico (NO). Grande parte das modificações no organismo materno depende da função endotelial satisfatória, com boa produção e armazenamento de NO, ações dependentes da correta regulação de várias substâncias endógenas, com papel de destaque para o sistema renina-angiotensina (SRA).³⁻⁶

O endotélio, quando lesado por qualquer razão, perde a capacidade de produzir e armazenar o NO e, por consequência, de regular o tônus arterial. Essa alteração fisiopatológica é descrita como um dos eventos mais precoces na formação das placas ateroscleróticas, da lesão hipertensiva renal e da pré-eclâmpsia.⁷

Um dos métodos mais utilizados na avaliação endotelial foi descrito pela primeira vez por Anderson e Mark, em 1989, denominado de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.⁸ O exame baseia-se na promoção de isquemia transitória provocada por garroteamento aplicado no membro superior, desencadeando a liberação de NO pelo endotélio vascular que, quando íntegro, promove vasodilatação compensatória. Dessa forma, o método é capaz de avaliar a integridade da função endotelial a partir da dilatação arterial endotélio-dependente.⁹ Esse achado identificado em membro superior espelha a situação de todo o endotélio vascular, podendo inferir pela integridade ou pela lesão endotelial de artérias de outras localizações (coronariana, uterina, renais entre outras).¹⁰

OBJETIVOS

Avaliar pelo método de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial o comportamento da função endotelial ao longo dos trimestres gestacionais em mulheres saudáveis. Também foi verificada a existência de relação entre comportamento pressórico arterial e a intensidade da resposta endotelial do teste utilizado.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

O estudo do tipo longitudinal foi realizado em 16 mulheres atendidas no pré-natal de risco habitual do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de setembro de 2009 a junho

de 2010. O cálculo amostral levou em consideração a existência de mudanças pressóricas em mais de 80% de mulheres grávidas saudáveis ao longo da gravidez. As gestantes não apresentavam doença prévia, gravidez única e espontânea e evoluíram até o parto sem qualquer intercorrência clínica e obstétrica. Todas aceitaram participar do estudo, assinando Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG).

Metodologia

As 16 gestantes foram submetidas à medida do FMD em três ocasiões. A primeira dessas medidas foi realizada com 15±3 semanas de gestação. A partir dessa primeira medida foram agendados mais dois exames para cada paciente no momento em que completassem 28 semanas (2º trimestre gestacional) e 36 semanas (3º trimestre gestacional). Todas as gestações evoluíram para parto a termo com neonato sem intercorrências.

A técnica de avaliação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) foi realizada utilizando-se aparelho de ultrassonografia com doppler colorido SONOACE 8800® – Medson Com, Ltda., 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 de todas elas e a artéria braquial foi identificada medialmente na fossa antecubital do membro superior dominante. Uma imagem do vaso foi obtida a aproximadamente 5 cm do cotovelo do membro superior, realizado um corte longitudinal (modo B) durante o momento de menor distensão do vaso, que corresponde à diástole cardíaca, sendo conseguida a partir do resgate de imagens pelo “*cineloop*” do equipamento. A imagem foi congelada para atingir a média de três medidas do calibre do vaso (D1). Após essa primeira aferição, o manguito do esfigomanômetro posicionado proximalmente ao local da medida da artéria braquial foi insuflado por cinco minutos até 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 um minuto da desinsuflação do manguito (D2). O valor do FMD foi descoberto com base no cálculo da seguinte fórmula: $FMD (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$, onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão.

Análise estatística

Os dados são apresentados em média e seus respectivos desvios-padrão. A variação da resposta vascular obtida pelo FMD foi comparada por meio da análise de variáveis múltiplas para testes repetidos com o *Hotelling's T Test*. Foi uma análise univariada para comparar quaisquer dois resultados de médias do FMD, sendo empregada comparação pareada. Para correção de comparação pós-teste de todos os pares de médias, utilizou-se o ajuste de Bonferroni. Foram consideradas estatisticamente significativas quaisquer análises com $p < 0,05$.

RESULTADOS

A Tabela 1 resume as principais características das pacientes que participaram do estudo. A Tabela 2 resume os resultados da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média (PAM) nos três momentos em que foi realizado o FMD. Não houve variação estatisticamente significativa em qualquer dessas variáveis entre esses três momentos ($p=0,63$; $p=0,36$; $p=0,37$).

Tabela 1 - Característica das pacientes participantes do estudo

Características	Média	Desvio Padrão
Idade materna (anos)	23,9	3,6
Gestações	1,7	0,8
IMC (kg/m ²)	23,2	1,8
Idade Gestacional 1º FMD (semanas)	15	3,2

Notas: IMC – Índice de Massa Corporal, calculada pela fórmula: peso (kg)/altura(m)².

Tabela 2 - Variação da Pressão Arterial ao longo da gestação

Variáveis	15 semanas	28 semanas	36 semanas
PAM (mmHg)	84,37 ± 8,92	81,87 ± 6,08	83,12 ± 6,49
PA Diastólica (mmHg)	71,88 ± 9,11	69,38 ± 7,72	71,25 ± 7,19
PA Sistólica (mmHg)	109,38 ± 10,63	106,88 ± 4,79	106,88 ± 7,04

Notas: 1- PAM (Pressão Arterial Média), 2- PA (Pressão Arterial).

O diâmetro basal da artéria braquial (D1) não apresentou variação estatisticamente significativa nas três medidas ($p=0,82$), sendo a média das medidas nos três momentos: 0,316 ± 0,11 cm; 0,32 ± 0,11 cm; 32,4 ± 0,12 cm.

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, medida em três momentos, apresentou variação ao longo da gestação ($p=0,023$). Entretanto, as análises pareadas só evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre a 1ª medida ($9,93 \pm 1,44\%$) e a 2ª ($14,31 \pm 1,26\%$; $p=0,025$). Não houve diferença significativa se se comparar a 1ª ou a 2ª medida com a 3ª ($12,0 \pm 0,86\%$) ($p=0,58$; $p=0,16$, respectivamente). A Figura 1 ilustra esses resultados.

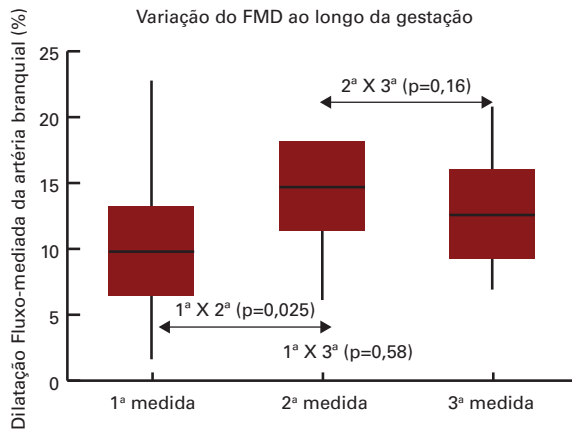


Figura 1 - Variação da Dilatação Fluxo-mediada ao longo da gestação.

DISCUSSÃO

Idealmente, as três medidas do FMD deveriam ser feitas uma em cada trimestre da gestação, entretanto, há grande dificuldade na sua realização em relação à idade gestacional tardia, momento em que as pacientes chegam ao pré-natal, o que fez com que a primeira medida fosse realizada, em média, na 15ª. semana gestacional.

Desde os trabalhos realizados por Celermajer *et al.*¹¹ vários estudos têm sido realizados com objetivo de entender a fisiopatologia, a análise, a interpretação e a padronização dessa técnica do exame. Em 2005, Bots *et al.*¹² realizaram metanálise com 250 artigos utilizando a FMD e demonstraram que aspectos técnicos da realização das medidas, como a duração e o local da oclusão, podem explicar as diferenças da FMD observadas entre os estudos. Essas variações técnicas também foram discutidas por Stout¹³, além de outros autores.

Apesar de possuir técnica de realização relativamente simples, é consenso na literatura atual que alguns cuidados devem ser observados para o sucesso da realização da FMD, como qualidade do aparelho de ultrassom, frequência e ângulo de insonação ar-

terial, fase do ciclo cardíaco, preparo adequado do paciente como jejum, abstinência de medicamentos, tabagismo, vitaminas e repouso.^{9,12}

O presente estudo demonstra a variação da função endotelial ao longo da gestação, avaliada pelo hiperemia reativa da artéria braquial. O segundo trimestre é reconhecidamente o momento de maior queda da pressão arterial, gerando sintomas e adaptações gestacionais (elevação da frequência cardíaca, lipotímia).¹ Os dados aqui revelados mostram que medidas pressóricas no segundo trimestre devem ser interpretadas com o cuidado de considerá-las em patamar inferior ao basal da paciente. Por outro lado, esse é o melhor momento de avaliar-se o endotélio em relação à sua integridade. A avaliação endotelial pode ser usada para definir fator de risco para desenvolvimento da pré-eclâmpsia no terceiro trimestre da gravidez diante de risco da doença.³

CONCLUSÕES

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial apresenta diferenças de resultados ao longo da gestação, o que pode sugerir variação fisiológica da função endotelial ao longo da gestação. Os dados aqui apresentados também indicam a necessidade de se padronizar um momento na gestação para realização do exame, permitindo a comparação dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Gant NF, Whalley PJ, Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC. Control of vascular reactivity in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(4):303-7.
2. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod.* 1996; 1(2):107-16.
3. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, *et al.* Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003; 361:1511-7.
4. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield E. The nitric oxide pathway in preeclampsia.: Pathophysiological implications. *Hum Reprod Update.* 1998; 4:79-99.
5. Kuklinska AM, Mroczko B, Musial WJ, Usowicz-Szarynska M, Sawicki R, Borowska H, Knapp M, Szmitkowski M. Diagnostic biomarkers of essential arterial hypertension: the value of prostacyclin, nitric oxide, oxidized-LDL, and peroxide measurements. *Int Heart J.* 2009 May; 50(3):341-51.
6. Pechánová O, Simko F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance. *Physiol Res.* 2007;56 (Suppl 2):S7-S16.

7. Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365 (9461): 785-99.
 8. Anderson EA and Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989; 79:93-100
 9. Sierra-Laguado RG, Garcia P, Lopez-Jaramillo. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2006; 93:60-1.
 10. Ryan A, Harris, Steven K, Nishiyama, D, Walter Wray and Russell S, Richardson. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilatation. *Hypertension* 2010; 55:1075-85.
 11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, *et al*. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340:1111-5.
 12. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005 Feb; 26(4):363-8.
 13. Stout M. Flow-Mediated Dilatation: A Review of Techniques and Applications. *Echocardiography* 2009; 26(7):832-41.
-