

Função Endotelial, Perfusão Uterina e Fluxo Central em Gestações Complicadas por Pré-Eclampsia

Endothelial Function, Uterine Perfusion and Central Flow in Pregnancies Complicated by Preeclampsia

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão, Marcelo Araújo Cabral, Henrique Vitor Leite, Antônio Carlos Vieira Cabral
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: A fisiopatologia da Pré-Eclampsia (PE) é caracterizada por deficiência no processo de placentação, disfunção endotelial sistêmica e hiperfluxo do Sistema Nervoso Central (SNC). Do ponto de vista clínico, seria interessante determinar a ocorrência desses fenômenos antes do aparecimento das manifestações clínicas da doença, levantando a possibilidade de novos métodos de predição da PE.

Objetivo: Comparar o processo de placentação, a função endotelial e o hiperfluxo do SNC em gestantes de alto risco para desenvolvimento de PE que posteriormente desenvolveram ou não a síndrome.

Métodos: Um total de 74 gestantes foi submetido ao exame de Dilatação Fluxo-Mediada (DFM) da artéria braquial, dopplerfluxometria de artérias uterinas e oftálmica para avaliação da função endotelial, processo de placentação e hiperfluxo central, respectivamente. Os exames foram realizados entre 24 e 28 semanas de gestação e as pacientes foram acompanhadas até o puerpério para coleta de dados.

Resultados: Quinze pacientes tiveram a gestação complicada pela PE e 59 se mantiveram normotensas até o puerpério. Pacientes que subsequentemente desenvolveram PE apresentaram entre 24 e 28 semanas de gestação, maiores valores no índice de pulsatilidade das artérias uterinas e menores valores de DFM ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente). Entretanto, não houve diferença nos valores obtidos no índice de resistência da artéria oftálmica ($p = 0,08$).

Conclusão: Os dados obtidos sugerem que a deficiência no processo de placentação e a disfunção endotelial precedem cronologicamente as manifestações clínicas da PE, o que não ocorre com o hiperfluxo do SNC. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):931-935)

Palavras-chave: Pré-eclampsia / fisiopatologia; endotélio / anormalidades; gestação de alto risco; placentação; sistema nervoso central.

Abstract

Background: The physiopathology of Preeclampsia (PE) is characterized by a deficiency in the process of placentation, systemic endothelial dysfunction and Central Nervous System (CNS) hyperflow. From a clinical point of view, it would be interesting to determine the occurrence of these phenomena before the onset of clinical manifestations of the disease, raising the possibility of new methods for predicting PE.

Objective: Compare the process of placentation, endothelial function and CNS hyperflow in pregnant women at high risk for the development of PE who subsequently developed or not the syndrome.

Methods: A total of 74 pregnant women underwent the Flow-Mediated Dilation (FMD) of the brachial artery, Doppler study of uterine and ophthalmic arteries for the assessment of endothelial function, process of placentation and central hyperflow, respectively. The examinations were performed between 24 and 28 weeks of gestation and were followed until the postpartum period for data collection.

Results: Fifteen patients had PE and 59 remained normotensive until the puerperium. Patients who subsequently developed PE had between 24 and 28 weeks of gestation, higher pulsatility index of uterine arteries and lower values of FMD ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). However, there was no difference in the values obtained in the resistive index in the ophthalmic artery ($p = 0.08$).

Conclusion: The data obtained suggest that the deficiency in the process of placentation and endothelial dysfunction chronologically precede the clinical manifestations of PE, which does not occur with CNS hyperflow. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):931-935)

Keywords: Pre-Eclampsia / physiopathology; endothelium / abnormalities; pregnancy; high-risk; placentation; central nervous system / physiopathology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Augusto Henriques Fulgêncio Brandão •
Rua Costa Rica, nº 333, Sion. CEP 30320-030, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: augustohbrandao@hotmail.com
Artigo recebido em 31/03/12; revisado em 04/04/12; aceito em 01/06/12.

Introdução

As desordens hipertensivas da gestação respondem por parcela significativa das mortes maternas e fetais em todo o mundo¹. Particularmente, a Pré-Eclampsia (PE) é uma complicação clínica extremamente temida pelo alto potencial de letalidade e morbidade, complicando 5% a 7% das gestações consideradas de risco habitual, e atingindo incidência de até 20% em gestações consideradas de alto risco^{2,3}.

Os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam o quadro clínico da PE ainda não estão totalmente elucidados, e a etiologia da síndrome permanece como um dos grandes mistérios da medicina^{4,5}. A teoria mais aceita atualmente postula que um processo defeituoso de invasão trofoblástica nas artérias espiraladas uterinas crie um ambiente hipoxêmico localizado, tendo como resposta fisiológica a liberação de diversos fatores lesivos ao endotélio vascular sistêmico, dentre eles as espécies reativas de oxigênio (EROs)⁶. Uma vez que esses fatores exerçam ação lesiva ao endotélio sistêmico arterial materno, a gestante passa a apresentar as manifestações clínicas da PE, sendo a primeira delas a elevação dos níveis pressóricos. Posteriormente, segue-se a lesão endotelial renal, levando a glomeruloendoteliose e proteinúria⁷.

No momento em que o leito arterial do Sistema Nervoso Central (SNC) tem seu endotélio comprometido, perde-se a capacidade de barreira ao hiperfluxo sanguíneo, gerando edema cerebral. O aumento da pressão citoplasmática neuronal é o responsável pelas crises tônico-clônicas generalizadas que caracterizam a eclampsia propriamente dita^{8,9}.

Métodos clínicos de avaliação desses processos fisiopatológicos são de interesse na prática médica, pois permitem acompanhar o desenlace da PE ou mesmo prever o aparecimento de suas manifestações clínicas, considerando que eles as antecedem cronologicamente. A avaliação da perfusão placentária é rotineiramente feita através da dopplerfluxometria de artérias uterinas, e em sua análise, o índice de pulsatilidade (IP-AUt) aumentado mostrou-se o mais fidedigno em se prever a PE^{10,11}. Para a análise da função endotelial, clinicamente pode-se usar o teste de Dilatação Fluxo-Mediada (DFM) da artéria braquial, que mede a variação do calibre arterial secundária a um estímulo hipoxêmico¹². O fluxo ou perfusão do SNC pode indiretamente ser avaliado pela dopplerfluxometria das artérias oftálmicas, sendo o Índice de Resistência das Artérias Oftálmicas (IRAo) mais utilizado nos estudos por melhor refletir as condições hemodinâmicas centrais¹³.

Considerando a antecedência cronológica desses eventos em relação às manifestações clínicas da PE e tendo disponíveis testes clínicos para detecção e avaliação deles, o objetivo do presente estudo é avaliar possíveis diferenças nos valores de IP-AUt, DFM e IRAo entre um grupo de gestantes que posteriormente desenvolveram PE e um grupo de pacientes com gestações não complicadas pela PE.

Pacientes e métodos

Pacientes

Um total de 74 pacientes foi recrutado no serviço de pré-natal de alto risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais para este estudo longitudinal. Desse total, 15 gestações foram complicadas pela PE e 59 gestantes não foram diagnosticadas com PE até duas semanas após o parto. Todas as pacientes selecionadas para o estudo apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de PE, segundo estudo de Duckitt¹⁴: hipertensão arterial crônica (17; 22,9%); diabetes melito pré-gestacional (segundo critérios definidos pela ADA em 2011¹⁵) (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%).

Considerou-se portadora de Hipertensão Arterial Crônica (HAC) a paciente que havia sido diagnosticada como hipertensa antes da gestação, a que apresenta níveis pressóricos superiores a $140 \times 90 \text{ mmHg}$ antes da 20ª semana de gestação ou a que permaneceu hipertensa por, no mínimo, 12 semanas após o parto. 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, 2000¹⁶. Segundo essa classificação, a PE é definida como elevação da pressão arterial após 20 semanas de gestação (níveis pressóricos $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$ em duas medidas com intervalo de 6 horas), acompanhada pela presença de proteinúria (1+ ou mais na medida de proteinúria de fita ou proteinúria $24 \text{ h} > 0,3\text{g}/24\text{h}$). A sobreposição de PE em pacientes com hipertensão arterial crônica foi considerada, de acordo com boletim da ACOG¹⁷, modificada em nosso serviço, quando um dos seguintes fatos se fazia presente: (1) elevações importantes da pressão arterial (maior que $160 \times 110 \text{ mmHg}$); (2) proteinúria maciça (mais de 2,0 gramas em 24 horas); (3) os níveis pressóricos aumentavam significativamente após um período de bom controle; (4) a creatinina sérica atinge-se valores superiores a 1,2 mg/dL.

Após a consulta médica regular de pré-natal entre 24⁺⁰ semanas e 27⁺⁶ semanas de gestação, as pacientes foram convidadas a participar da presente pesquisa. O estudo é aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG. As pacientes selecionadas para participarem do estudo foram informadas da sua realização no momento do recrutamento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após o consentimento, as pacientes foram submetidas ao exame da DFM da artéria braquial, dopplerfluxometria de artérias uterinas e oftálmicas. Todos os três exames foram realizados sempre por um mesmo profissional do HC-UFMG, treinado e certificado em ultrassonografia.

Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

A técnica de avaliação da DFM da artéria braquial foi realizada utilizando-se aparelho de ultrassonografia com Doppler colorido SONOACE 8800® – MedsonCo, 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 de todas as gestantes e a artéria

braquial foi identificada medialmente na fossa antecubital do membro superior dominante. Uma imagem do vaso foi obtida a aproximadamente cinco centímetros 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 obtida através 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 minutos 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 minuto da desinsuflação do manguito (D2). O valor do FMD foi obtido através do cálculo da seguinte fórmula: $FMD (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$, onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão.

Dopplerfluxometria das artérias oftálmicas

O Doppler orbital colorido foi obtido por examinador treinado, que desconhecia as informações clínicas do paciente. Os exames foram realizados utilizando um Doppler colorido de alta resolução Medison 8800 com transdutor linear de 7.5-MHz aplicado nos olhos fechados cobertos com gel de metilcelulose. Os exames foram realizados com paciente em decúbito dorsal com duração média de 5 minutos. Uma avaliação completa dos vasos da órbita foi obtida, identificando-se a artéria oftálmica e seus ramos. O estudo dopplerfluxométrico da artéria oftálmica foi realizado em seu ramo anterior, aproximadamente 10 mm da parede posterior da esclera, em localização nasal em relação ao nervo óptico. O IRAO foi obtido do olho direito das pacientes, após um ciclo de, no mínimo, três ondas semelhantes consecutivas.

Dopplerfluxometria de artérias uterinas

A dopplerfluxometria das artérias uterinas é realizada com a sonda convexa com 3,5 MHz de frequência. A insonação das artérias é feita em seu terço proximal, com angulação máxima de 60 graus. O cálculo do IP das artérias uterinas é feito a partir de uma onda, similar a no mínimo três outras simétricas encontradas. A presença da incisura protodiastólica também foi observada. O IP médio das artérias uterinas foi calculado usando-se a média aritmética simples entre os valores de IP das artérias 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 PE e o grupo que não desenvolveu PE. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparação de variáveis categóricas e o teste T de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas sem distribuição normal. Significância estatística foi definida com $p < 0,05$. As análises foram feitas utilizando-se o *Software SPSS®19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)*.

Resultados

Das 74 gestantes que participaram do estudo, 15 desenvolveram PE, sendo 6 na forma precoce de apresentação (manifestações clínicas antes de 34 semanas de gestação) e 9 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 24⁺⁰ e 27⁺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 ($p < 0,001$). Pacientes que desenvolveram PE também apresentaram menor média dos valores da DFM ($p = 0,001$). Entretanto, não houve diferença entre os dois grupos no valor médio do IRAO ($p = 0,08$) ou de qualquer outra variável comparada.

Discussão

As desordens hipertensivas durante a gestação são uma importante causa de morbimortalidade materna e fetal. Entretanto, a maioria dos óbitos poderia ser evitada mediante um acompanhamento frequente e efetivo¹⁸⁻²⁰. No objetivo de prevenir ou amenizar as complicações da PE, precisamos antes entender os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas manifestações clínicas da síndrome.

O presente estudo contribuiu demonstrando que, quando gestações de alto risco são acompanhadas, um comprometimento da função endotelial pode ser detectado pela DFM em gestações subsequentemente complicadas pela PE, assim como uma deficiência na perfusão placentária, avaliado pela dopplerfluxometria de artérias uterinas. Este último fenômeno já foi demonstrado, inclusive em idades gestacionais mais precoces, no final do primeiro trimestre gestacional, como em estudo conduzido por Plasencia e cols.¹¹ e Gomez e cols.²¹. Redução nos valores de DFM no final do segundo trimestre já foram demonstradas por Takase e cols.²², no intuito de prever as manifestações clínicas da PE. A associação da dopplerfluxometria de artérias uterinas e DFM foi demonstrada por Savvidou e cols.²³, mostrando-se capaz de diferenciar gestantes com posterior desenvolvimento de PE e Crescimento Intra-Uterino Retardado (CIUR), o que corrobora a associação fisiopatológica das duas entidades.

Não encontramos, no presente estudo, diferença entre os valores de IRAO entre os dois grupos estudados, o que sugere que, na idade gestacional estudada, a perfusão ou fluxo sanguíneo no SNC é semelhante em gestantes com ou sem posterior desenvolvimento de PE. Possíveis explicações para esse fato se baseiam no preceito de que o hiperfluxo central possa ocorrer tardiamente ao aumento pressórico e a lesão de endotélio glomerular, fazendo que as manifestações clínicas da PE antecedam a diminuição no IRAO em pacientes acometidas. Estudo conduzido em nosso centro já demonstrou redução significativa no IRAO no momento em que foi feito o diagnóstico de PE²⁴, tanto em sua forma precoce como na tardia. Novos estudos que avaliem o comportamento do IRAO em idades gestacionais mais tardias, como no início do terceiro trimestre, poderiam validar a hipótese de que a hiperperfusion central só apareça após as manifestações clínicas da PE.

Tabela 1 – Características clínicas e exames ultrassonográficos das pacientes em 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**
Obesas	17 (14%)	4 (22%)	0,24***
Não obesas	42 (86%)	11 (78%)	
Número de gestações (mediana, limites)	2 (1 – 8)	3 (1 – 6)	0,14**
Primigestas	24 (41%)	7 (47%)	0,17***
>1 gestação	35 (59%)	8 (53%)	
Etnia ²			
Caucasianas	14 (24%)	4 (27%)	
Afro-americanas	13 (22%)	3 (20%)	0,42***
Outras	32 (54%)	8 (53%)	
Idade gestacional quando examinadas (semanas)	25,8 ± 1,2	25,6 ± 0,8	0,59*
Pressão arterial média quando examinadas (mmHg)	85,8 ± 7,41	91,3 ± 8,3	0,07*
IP médio das artérias uterinas entre 24 e 28 semanas	0,84 ± 0,12	1,20 ± 0,16	< 0,0001*
Diâmetro basal da artéria braquial 24-28 semanas	3,36 ± 0,42	3,40 ± 0,49	0,81*
Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (%) 24-28 semanas	8,42 ± 3,15	3,60 ± 2,38	0,001*
Índice de resistência da artéria oftálmica 24-28 semanas	0,703 ± 0,032	0,681 ± 0,037	0,08*

*Teste t de Student, **Teste U Mann-Whitney, ***Teste qui-quadrado. 1- Obesidade definida como índice de massa corporal superior a 30 Kg/m². 2- Etnia autodeclarada pela paciente no momento do recrutamento para o estudo.

Em conclusão, nossos resultados demonstram que a perfusão placentária deficiente e a disfunção endotelial sistêmica precedem temporariamente as manifestações clínicas da PE, o que não acontece com o hiperfluxo central.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Augusto Henrique Fulgêncio Brandão pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

- World Health Organization (WHO). The World Health report 2005: make every mother and child count. Geneva; 2005.
- Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):359-72.
- Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee, Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(3 Suppl):S1-48.
- Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech.* 2012;5(1):9-18.
- Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(7):576-82.
- Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension.* 2005;46(6):1243-9.
- Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):375-84.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173-92.
- Diniz AL, Moron AF, dos Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):216-20.
- 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;32(7):877-83.
- 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.
- Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension.* 2010;55(5):1075-85.
- Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZS, Lage EM, Leite HV, Cabral AC, et al. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. *Hypertension.* 2010;55(1):189-93.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565.

15. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*. 2011;34 (Suppl. 1):S11-61.
16. 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-S22.
17. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):159-67.
18. 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.
19. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):359-72.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Brandão AH, Barbosa AS, Lopes AP, Leite HV, Cabral AC. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras*. 2012;45(1):20-3.