

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

## *Endothelial function and uterine perfusion and subsequent pregnancies complicated by preeclampsia*

Ludmila Barcelos Porto<sup>1</sup>, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão<sup>2</sup>, Henrique Vítor Leite<sup>3</sup>, Antônio Carlos Vieira Cabral<sup>4</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20130050

### RESUMO

**Introdução:** a fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE) baseia-se em deficiência no processo de placentação, associada à disfunção endotelial sistêmica materna. É preciso investigar a ocorrência desses fenômenos antes do aparecimento das manifestações clínicas da PE, considerando a disponibilidade de novos métodos propedêuticos de sua predição. **Objetivos:** comparar o processo de placentação e a função endotelial de gestantes de alto risco e os correlacionar com o desenvolvimento ou não da PE. **Pacientes e métodos:** 74 gestantes foram submetidas à dilatação fluxomediada (DFM) da artéria braquial e dopplerfluxometria de artérias uterinas para avaliação da função endotelial e do processo de placentação, respectivamente; entre 16 e 20 semanas de gestação e 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, elevados 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 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; Fluxometria por Laser-Doppler; Endotélio Vascular.

### ABSTRACT

**Introduction:** the pathophysiology of pre-eclampsia (PE) is based on a deficiency in the placenta formation process, associated to systemic maternal endothelial dysfunction. The occurrence of these phenomena before the appearance of the clinical manifestations of PE should be investigated, considering that new propaedeutic methods are available for prediction. **Objective:** to compare placenta formation process and endothelial function of high-risk pregnant women and correlate them with the occurrence of PE. **Patients and methods:** 74 pregnant women were subjected to flow mediated dilation (FMD) of the brachial artery and Doppler flux of uterine arteries to assess the endothelial function and the placenta formation process, respectively, between the 16th and 20th gestation weeks and followed until the puerperal period. **Results:** 15 patients had their pregnancies complicated by PE while 59 remained normotensive until the puerperium. Patients who subsequently developed PE showed, between gestation weeks 16 and 20, high scores in the pulsatility index for uterine arteries ( $p < 0.001$ ), but the FDM analysis presented no difference in relation to the patients who continued normotensive. **Conclusion:** data suggest that deficiencies in the placenta formation process chronologically precedes the clinical manifestation of PE, which does not occur with endothelial dysfunction.

**Key words:** Pre-Eclampsia; Laser-Doppler Flowmetry; Endothelium, Vascular.

Recebido em: 28/01/2013  
Aprovado em: 24/08/2013

Instituição:  
Maternidade Otto Carne do Hospital das Clínicas da UFMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

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

## 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, com incidência de até 20% em gestações consideradas de alto risco para o seu desenvolvimento.<sup>1,3</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às manifestações clínicas da PE constituem tema de grande realce científico atual. Postula-se que o comprometimento precoce da diferenciação propicia ambiente hipoxêmico localizado, com liberação de debris placentários lesivos ao endotélio vascular materno.<sup>4,6</sup> A disfunção endotelial gerada compromete ainda mais a perfusão placentária, aumentando a hipóxia já presente, que é perpetuada e só resolvida com a total retirada da placenta. A lesão do endotélio é causa da perda do controle do tônus arterial, que culmina na elevação dos níveis pressóricos maternos. Posteriormente, segue-se a lesão endotelial renal, levando à glomeruloendoteliose e à proteinúria.<sup>7,8,9</sup>

É de grande interesse o desenvolvimento de métodos clínicos de avaliação desses processos fisiopatológicos que permitam acompanhar a evolução da PE ou prever o aparecimento de suas manifestações clínicas, considerando a sua antecedência cronológica. A avaliação da perfusão placentária é rotineiramente feita por dopplerfluxometria de artérias uterinas, sendo que, em sua análise, o índice de pulsatilidade (IP-AUt) aumentado mostrou-se o parâmetro mais fidedigno para predição de PE.<sup>10,11</sup> A análise da função endotelial pode ser feita pelo teste de dilatação fluxomediada (DFM) da artéria braquial, que mede a variação do calibre arterial, secundária a um estímulo hipoxêmico.<sup>12,13</sup>

O objetivo deste estudo, considerando a antecedência cronológica desses eventos fisiopatológicos em relação às manifestações clínicas da PE e tendo disponíveis testes clínicos para a sua detecção e avaliação, é investigar diferenças nos valores de IP-AUt e DFM entre gestantes que posteriormente desenvolveram ou não PE.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Pacientes

Foram selecionadas 74 gestantes no serviço de pré-natal de alto risco do Hospital das Clínicas da Univer-

sidade Federal de Minas Gerais (HC) para este estudo longitudinal. Desse total, 15 gestações foram complicadas pela PE e 59 não receberam diagnóstico de PE até duas semanas após o parto. Todas as pacientes selecionadas para o estudo exibiam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de PE: hipertensão arterial 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*,<sup>14</sup> caracterizado pela elevação da pressão arterial 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 crônica foi considerada diante de um dos seguintes fatores: a) significativa elevação dos níveis pressóricos (acima de  $160 \times 110 \text{ mmHg}$ ); b) proteinúria maciça (mais de 2,0 gramas em 24 horas); c) significativo aumento dos níveis pressóricos após período de bom controle; d) creatinina sérica em valores superiores a 1,2 mg/dL.

Após a consulta médica regular de pré-natal entre 16<sup>+0</sup> semanas e 19<sup>+6</sup> semanas de gestação, as pacientes foram convidadas a participar da presente pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC. As selecionadas para participarem do estudo foram informadas da realização do mesmo 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® – 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 5 cm do cotovelo do membro superior e realizado corte longitudinal (modo B) durante o momento de menos distensão do vaso, que corresponde à diástole cardíaca, sendo obtida a partir 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 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 de DFM foi obtido com base no cálculo da seguinte fórmula:  $DFM (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$ , em que D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão. Os exames foram realizados por mesmo profissional do HC, 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. Os exames foram feitos utilizando-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 cinco minutos. A insonação das artérias foi feita em seu terço proximal, com angulação máxima de 60°. O cálculo do IP das artérias uterinas foi efetuado a partir de uma onda similar a no mínimo três outras ondas simétricas encontradas. A 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 uterinas 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 foi usado para comparação de variáveis categóricas e o teste T de Mann-Whitney para comparação de variá-

veis contínuas sem distribuição normal. A significância estatística foi definida com  $p < 0,05$ . As análises foram feitas no *software* SPSS®19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS

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

A Tabela 1 apresenta os dados demográficos e resultados de exames dos dois grupos (desenvolvimento de PE X não desenvolvimento de PE).

Entre 16<sup>+0</sup> e 19<sup>+6</sup> semanas de gestação, o grupo de pacientes que desenvolveu PE posteriormente apresentou mais alta média no IP-AUt quando comparado ao grupo sem desenvolvimento de PE ( $p < 0,001$ ). 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. A lesão endotelial materna foi demonstrada em pacientes com diagnóstico clínico de PE, em sua forma precoce (antes de 34 semanas de gestação) ou tardia (depois de 34 semanas de gestação).<sup>15</sup> O comprometimento da perfusão uterina sabidamente é evento precoce na fisiopatologia da PE, demonstrado desde o primeiro trimestre gestacional.<sup>15-17</sup>

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

Esse fenômeno já foi demonstrado, inclusive, em idades gestacionais mais precoces, no final do primeiro trimestre gestacional.<sup>11,18</sup> A redução nos valores de DFM no final do segundo trimestre também já foi demonstrada,<sup>19</sup> com o fim de prever as manifestações clínicas da PE. A associação da dopplerfluxometria de artérias uterinas e DFM<sup>20</sup> é capaz de diferenciar gestantes com posterior desenvolvimento de PE e CIUR, o que corrobora a associação fisiopatológica das duas entidades.<sup>21</sup>

**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 <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	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%)	
<b>Etnia<sup>2</sup></b>			
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-Whitney, \*\*\*Teste qui-quadrado.

1- Obesidade definida como índice de massa corporal superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

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

Este estudo não demonstrou diferença entre os valores de DFM entre os dois grupos avaliados, o que sugere que, na idade gestacional estudada, 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.

## CONCLUSÃO

A perfusão placentária deficiente precede cronologicamente a disfunção endotelial sistêmica no processo de desenvolvimento da PE.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The World Health report: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent pre-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 1):359-72.
- Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Hypertension Guideline C, Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences S. 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. Pre-eclampsia: 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. *Journal of thrombosis and haemostasis. J Thromb Haemost.* 2009; 7(3):375-84.
- Young BC, Levine RJ, Ananth Karumanchi S. Pathogenesis of Pre-eclampsia. *Ann Rev Pathol Mech Dis.* 2010; 5:173-92.
- Diniz A, Moron A, dos 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.
- 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 ZSN, Lage EM, Leite HV, Cabral ACV. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. *Hypertension.* 2010; 55:189-93.
- 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 g. 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 ACV. 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.