

# Dilatação Fluxo-Mediada da artéria braquial como método de avaliação da função endotelial na pré-eclâmpsia e em gestantes normotensas

## *Flow-mediated dilation of the brachial artery as a method of evaluating endothelial function in preeclampsia and in normotensive pregnant women*

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão<sup>1</sup>, Ana Paula Brum Miranda Lopes<sup>2</sup>, Cristina Márcia Nogueira Salomão<sup>3</sup>, Antônio Carlos Vieira Cabral<sup>4</sup>, Henrique Vitor Leite<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** durante as últimas duas décadas, a ativação de células endoteliais tornou-se o evento mais estudado na compreensão da fisiopatologia da pré-eclâmpsia (PE). Acredita-se que fatores desconhecidos, provavelmente de origem placentária, são secretados na circulação materna, provocando ativação e lesão endotelial. A dilatação fluxo-mediada (DILA) da artéria braquial é técnica não invasiva, capaz de avaliar a integridade endotelial. **Objetivos:** este estudo avalia o índice de dilatação da artéria braquial medido pelo DILA em portadoras de PE, comparativamente a gestantes normotensas. **Materiais e métodos:** foram estudadas 78 gestantes atendidas na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, sendo 51 delas com diagnóstico de PE e 27 normotensas. A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial foi obtida de acordo com a técnica descrita por Anderson e Mark, em 1989, modificada. **Resultados:** a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial mostrou-se significativamente reduzida nas gestantes portadoras de pré-eclâmpsia em relação às normotensas ( $6,098 \pm 5,633$ ;  $15,48 \pm 8,56$ ;  $p < 0,01$ ). **Conclusões:** pacientes em pré-eclâmpsia possuem DILA significativamente alterado quando comparadas às gestantes normais, sugerindo que tenham lesão endotelial.

**Palavras-chave:** Pré-Eclâmpsia; Pré-Eclâmpsia/terapia; Endotélio/fisiologia; Artéria Braquial; Dilatação Fluxo-Mediada.

### ABSTRACT

**Introduction:** activation of endothelial cells became the most studied event in understanding the pathophysiology of preeclampsia (PE) during the past two decades. Unknown factors, probably of placental origin, are secreted into the maternal blood flow, causing activation and endothelial damage. Flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery is a noninvasive technique able to evaluate endothelial integrity. **Objectives:** this study evaluates the rate of the brachial artery dilatation measured by FMD in women with PE compared to normotensive pregnant women. **Materials and methods:** a total of 78 pregnant women seen at the University Hospital from Minas Gerais were studied. From the total, 51 were diagnosed with PE diagnostic and 27 were normotensive. The flow-mediated dilation of the brachial artery was obtained according to the technique described by Anderson and Mark in 1989, adapted. **Results:** Flow-mediated dilation of the brachial artery was significantly reduced in pregnant women with preeclampsia when compared to the normotensive patients ( $6.098 \pm 5.633$ ,  $15.48 \pm 8.56$ ,  $p < 0.01$ ). **Conclusion:** patients in preeclampsia have significantly altered FMD when compared to the normal pregnancies, suggesting endothelial lesion.

**Key words:** Pre-Eclampsia; Pre-Eclampsia/therapy; Endothelium/physiology; Brachial Artery; Flow-Mediated Dilatation

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Médica da Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Mestranda do Programa Saúde da Mulher do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

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

Recebido em: 30/04/2010

Aprovado em: 15/12/2010

Instituição:

Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Endereço para correspondência:

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão  
Hospital das Clínicas da UFMG  
Avenida: Prof. Alfredo Balena, 110. 4º andar  
Bairro: Santa Efigênia  
Belo Horizonte, MG – Brasil  
Email: augustohbrandao@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) acomete aproximadamente 3,9% das gestações, constituindo-se na principal causa de morbimortalidade materna-fetal.<sup>1-3</sup> É doença multifatorial e poligênica, cuja etiologia permanece desconhecida. Em vez de ser simplesmente uma doença, parece que a PE resulta da associação de vários fatores maternos, fetais e placentários. Os fatores considerados mais relevantes são a placentação com invasão trofoblástica anômala dos vasos uterinos, a má-adaptação imunológica entre os tecidos materno, paterno (placenta) e fetal, a má-adaptação materna a alterações cardiovasculares e inflamatórias da gestação normal, além de fatores genéticos, incluindo herança genética e influências raciais.<sup>4-6</sup>

Durante as últimas duas décadas, a ativação de células endoteliais tornou-se a peça central na compreensão da patogênese da PE. De acordo com essa teoria, fatores desconhecidos, provavelmente de origem placentária, são secretados na circulação materna, provocando ativação e lesão do endotélio vascular. Admite-se que a síndrome clínica da PE é provocada por essas alterações difusas nas células endoteliais.

O endotélio intacto possui propriedades anticoagulantes. Além disto, numa gestação normal acontece aumento na síntese e na liberação de óxido nítrico (NO). Esse potente vasodilatador é produzido pelas células endoteliais a partir da L-arginina e é considerado o principal responsável pela vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica que se verificam durante a gestação.<sup>7-10</sup>

Na PE, o endotélio lesado produz menos óxido nítrico, além de secretar substâncias que promovem coagulação e aumento da sensibilidade a vasopressores<sup>(11)</sup>. A diminuição na produção de NO ou o aumento na sua taxa de inativação são correlacionados com a disfunção endotelial que caracteriza a pré-eclâmpsia.<sup>11,12</sup>

Como a detecção direta da concentração de NO em amostras biológicas é difícil e complexa<sup>13</sup>, a medida da dilatação fluxo-mediada (DILA) na artéria braquial, realizada com o recurso de ultrassonografia doppler, tem sido o método mais estudado para avaliação indireta da função endotelial, sendo também o mais promissor para aplicação clínica. É um exame bem-tolerado, não invasivo e de baixo risco para a paciente.<sup>14-17</sup>

A produção de óxido nítrico pelo endotélio é ativada por vários estímulos, como hipóxia, acetilcolina, serotonina e aumento do fluxo sanguíneo.<sup>14</sup> O óxido nítrico provoca vasodilatação e inibe a liberação

de fatores vasoconstritores. Em pacientes normais, a isquemia induzida pela insuflação do manguito no membro superior é um estímulo para a liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais, resultando na dilatação do vaso. As pacientes portadoras de lesão endotelial, por outro lado, são incapazes de liberar NO de maneira satisfatória após o estímulo isquêmico provocado pela compressão do membro superior, não ocorrendo dilatação da artéria.<sup>17</sup>

Concluindo, a alteração da medida da dilatação da artéria braquial após estímulo isquêmico em pacientes com PE tornaria possível a afirmação da existência de lesão endotelial associada à doença a partir de um método não invasivo, seguro e bem-tolerado pelas pacientes.

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo verificar o comportamento do teste da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia e em normotensas.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

### Seleção de pacientes

Trata-se de estudo transversal realizado no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE-HC-UFMG).

Foram selecionadas 78 gestantes internadas na Maternidade do HC-UFMG no período de abril de 2008 a março de 2010. As pacientes foram distribuídas em dois grupos: grupo A: composto de 51 gestantes portadoras de pré-eclâmpsia; e grupo B (controle): composto de 27 gestantes normotensas sem comorbidades. Os grupos foram pareados quanto à idade materna, idade gestacional e paridade.

O diagnóstico de pré-eclâmpsia foi realizado de acordo com os critérios definidos pelo *National High Blood Pressure Education Program Working group on high blood pressure in pregnancy*, 2000. Segundo essa classificação, a pré-eclâmpsia é definida como elevação da pressão arterial sistêmica após 20 semanas de gestação (níveis pressóricos  $\geq 140 \times 90$  mmHg em duas medidas, com intervalo de seis horas), acompanhada pela presença de proteinúria (1+ ou mais na

medida de proteinúria de fita ou proteinúria 24 horas > 0,3g/24 horas).

As pacientes que apresentavam pressão arterial sistêmica inferior a 140X90mmHg e com proteinúria ausente foram classificadas como grupo-controle.

Foram excluídas do estudo pacientes portadoras de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica crônica, diabetes *mellitus*, doença renal, doença coronariana e doenças infecciosas. As gestações gemelares com fetos malformados ou com alteração do crescimento fetal também foram excluídas, assim como as pacientes tabagistas, usuárias de drogas e medicamentos à base de nitrito. Estas são situações sabidamente associadas à lesão endotelial.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG.

As pacientes selecionadas para participarem do estudo foram informadas da realização do mesmo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A Tabela 1 resume as características dos grupos do estudo.

**Tabela 1** - Características do grupo A (pacientes com diagnóstico de PE) e grupo B (pacientes normotensas sem comorbidades diagnosticadas - controle)

	Pacientes com PE (Grupo A) (n=51)	Controle (Grupo B) (n=27)	P
Idade Materna	27,76 ± 7,33	29,15 ± 7,17	0,303
Idade Gestacional	32,06 ± 4,42	31,96 ± 6,10	0,945
Gestações	1,96 ± 1,48	2,6 ± 2,11	0,277
PAM no Pré-natal*	68,72 ± 33,58	62,67 ± 37,18	0,486
PAM na admissão	113,43 ± 35,62	69,51 ± 30,07	<0,01
Diâmetro basal da artéria braquial em mm**	34,92 ± 4,76	32,80 ± 4,28	0,079

Fonte \* Média da soma das PAM em todas as consultas de pré-natal, \*\* média de três medidas obtidas durante a diástole total.

## Técnica de Aferição da Dilatação Fluxo-Mediada da Artéria Braquial (DILA)

A avaliação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial foi realizada utilizando-se aparelho de ultrasonografia com doppler colorido *SONOACE 8800®* – *Medson Co, Ltd*, com sonda linear de 7,5 mHz, sendo adotada a metodologia descrita por Anderson e Mark<sup>18</sup> modificada. As pacientes foram colocadas em repouso por 15 minutos em decúbito dorsal. A artéria braquial foi identificada medialmente na fossa antecubital do membro superior dominante. A melhor

imagem do vaso, realizada em seu corte longitudinal ao final da diástole, foi congelada para obtenção da média de três medidas do calibre do vaso, realizadas em pontos diferentes do mesmo. Após essa primeira aferição, o manguito do esfigomanômetro foi insuflado por quatro minutos até 300 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.

A variação da medida do calibre da artéria braquial no exame pré e pós-insuflação do manguito foi calculada. Foram considerados alterados exames cuja variação do calibre da artéria foi inferior a 10%.

Todos os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional do CEMEFE-HC-UFMG.

Os dados referentes a pacientes, assim como os resultados das medidas, foram armazenados em banco de dados próprio do Serviço no Programa Excel do *Microsoft® Office Suite 2007*.

## Análise estatística

Todos os resultados foram apresentados na forma de média, considerando-se também o desvio-padrão (média ± desvio-padrão). Atendidos os requisitos, foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes.

## RESULTADOS

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial mostrou redução estatisticamente significativa nas pacientes portadoras de pré-eclâmpsia quando comparadas com pacientes normotensas (6,09±5,63 vs. 15,47±8,55; p=0,000).

## DISCUSSÃO

Atualmente não há dúvidas de que a lesão endotelial constitui um dos pontos centrais na fisiopatologia da pré-eclâmpsia.<sup>19,20</sup> A literatura clássica e estudos realizados no CEMFE-HC-UFMG indicam e confirmam a teoria da placentação secundária deficiente, resultando na redução do fluxo sanguíneo e hipóxia placentária. Esse quadro fisiopatológico explica a liberação de inúmeros marcadores da disfunção endotelial para a corrente sanguínea materna.<sup>21,22</sup>

Estudos recentes demonstram que o desenvolvimento da PE está intimamente relacionado à lesão das células endoteliais maternas e com a subsequente queda na secreção de vasodilatadores endotélio-dependente, promovendo vasoespasmo e ativação da cascata de coagulação.<sup>23</sup>

De fato, as alterações fisiopatológicas da pré-eclâmpsia dão suporte ao conceito de redução na perfusão sistêmica materna, evidente em virtualmente todos os órgãos da mulher com pré-eclâmpsia. Essa redução na perfusão é causada por vasoespasmo generalizado.<sup>24</sup>

O óxido nítrico (NO) é potente vasodilatador, considerado atualmente o principal responsável pela adaptação vascular à gestação.<sup>25</sup> Buhimschi *et al.*<sup>12</sup> sugeriram que a queda na síntese ou na biodisponibilidade do NO possui importante papel na fisiopatologia da PE, estando envolvido na gênese do vasoespasmo generalizado observado nas gestantes que desenvolvem essa doença.<sup>23</sup> Estudos recentes demonstram que na pré-eclâmpsia os fatores angiogênicos (VEGF e PlGF), protetores endoteliais, são antagonizados por substâncias antiangiogênicas (sFlt1), explicando, em parte, as lesões endoteliais descritas.<sup>26,27</sup>

O objetivo do presente estudo foi demonstrar a existência de lesão endotelial em pacientes com pré-eclâmpsia quando comparadas com pacientes normotensas. Para o diagnóstico de lesão endotelial foi usada a medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, primeiramente descrita por Anderson e Mark<sup>18</sup>, modificada, como descrito em tópico anterior, como método indireto e não invasivo de detecção da lesão endotelial.

Neste estudo foi encontrado que o DILA esteve significativamente alterado em portadoras de pré-eclâmpsia, comparativamente com as gestantes normotensas. Esse achado confirma estudos já realizados, que demonstraram que pacientes com lesão endotelial não apresentam vasodilatação da artéria braquial após sua compressão.<sup>15,16,20</sup>

Observa-se, neste estudo, que a alteração do DILA ocorreu em gestantes com pré-eclâmpsia instalada, não sendo possível determinar a eficácia do DILA como exame de predição ou triagem para pré-eclâmpsia. Entretanto, se se considerar que a lesão endotelial ocorre em estágio pré-clínico da doença<sup>28</sup>, pode-se inferir que seja método potencial de rastreamento e predição da PE. Sawidou *et al.*<sup>29</sup> demonstraram que pacientes com redução no DILA no início da gestação desenvolveram PE tardiamente, o que sugere a possi-

bilidade do DILA ser utilizado futuramente como método de predição da PE. Novos estudos são necessários para melhor avaliação dessa potencialidade.

## CONCLUSÕES

Existe redução estatisticamente significativa da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial nas pacientes com PE quando comparadas com pacientes normotensas, confirmando-se a ocorrência de lesão endotelial na pré-eclâmpsia.

## REFERÊNCIAS

1. Gant NF, Whally PJ, Everett RB, *et al.* Control Vascular reactivity in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1987; 9(4):303-7.
2. Meis PJ, Goldenberg RI, Mercer BM, *et al.* The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-fetal Medicine Study network of the national Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178:562-67.
3. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: Final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2006 Sep 29; 55(1):1-101.
4. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders of pregnancy.* 3<sup>rd</sup> ed. New York: Elsevier; 2009. p.73.
5. Redman CWG, Sargent IL, Roberts JM. Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy.* 3<sup>rd</sup> ed. New York: Elsevier; 2009. p.129
6. Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, *et al.* The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2004; 111:200-6.
7. Myatt L, Brewer AS, Landon G, *et al.* Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166:224-30.
8. Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, *et al.* Endothelium derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166:1171-7.
9. Dorup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow mediated vasodilation. *Am J Physiol.* 1999; 276:H821.
10. Sierra-Laguado J, Garcia RG, López-Jaramillo P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 93:60-81.

11. Gant NF, Chand S, Worley RJ, *et al.* A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;120:1-7.
12. Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield E. The nitric oxide pathway in preeclampsia.: Pathophysiological implications. *Hum. Reprod. Update.* 1998; 4:79-99.
13. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide.* 2000; 4:441-58.
14. Faulx MD, Wright AT and Hoit BD: Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J.* 2003; 145:943-51.
15. Barreto DG, Fernandez RG, Velazco JGP *et al.* Diagnóstico pre-clínico de la aterosclerosis: Función endotelial. *Rev Cubana Med.* 2003; 42:1-8.
16. Yamamoto T, Suzuki Y, Kojima K, Suzumori K. Reduced flow-mediated vasodilation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):558-63.
17. Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG. Revisão sobre óxido nítrico. *J Bras Patol Med Lab.* 2003; 39:343-50.
18. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation.* 1989; 79:93-100.
19. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51:982-8.
20. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA.* 2001;285:1607-12.
21. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta.* 2002; 23:359-37.
22. Cabral ACV, Cabral MA, Brandão A, Osanan GC, Lopes APBM. Current aspects in the pathophysiology of preeclampsia with repercussions in the management. *Femina.* 2009; 37: 305-8.
23. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, *et al.* Effects of Oral L-Arginine on Fetal Condition and neonatal outcome in preeclampsia: A preliminary report. *Pharmacol. Toxicol.* 2006; 90:146-52.
24. Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, *et al.* Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentration of angiogenic factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:124.e1-124.e7.
25. Begun SM, Mochizuki Y, Mochizuki M. Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynecol RES.* 1996; 22:551-9.
26. Taylor RN, de Goot CJ, Cho YK, Lim KH. Circulating factors as markers and mediators of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998, 16:17-31.
27. Teixeira PG, Cabral ACV, Andrade S, Reis ZN, Rezende CAL. Placental growth factors is a surrogate marker in preeclamptic hypertension. *Hyperten Preg.* 2008; 27:65-73.
28. Khan F, Belch JJF, Macgeod M, Mires G. Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops. *Hypertension.* 2005; 46:1123-8.
29. Sawidou 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 preeclampsia. *Lancet.* 2003; 361:1511-7.