

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

Programa de Pós-graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas

Fabiana Soraia Silva Soares Bonfim

**ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CITOCINAS, ÍNDICES DERIVADOS DO
HEMOGRAMA E ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM
HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPsia (ESTUDO PERLA-BRASIL)**

BELO HORIZONTE

2025

FABIANA SORAIA SILVA SOARES BONFIM

**ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CITOCINAS, ÍNDICES DERIVADOS DO
HEMOGRAMA E ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM
HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPسيا (ESTUDO PERLA-BRASIL)**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas, como requisito parcial para obtenção do grau Mestre(a) em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Lucas Mota

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Patrícia Nessralla Alpoim

BELO HORIZONTE

2025

Bonfim, Fabiana Soraia Silva Soares.

B713a Associação entre níveis de citocinas, índices derivados do hemograma e escores de risco cardiovascular em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia (estudo Perla-BRASIL) [recurso eletrônico] / Fabiana Soraia Silva Soares Bonfim. – 2025.

1 recurso eletrônico (105 f. : il.) : pdf

Orientadora: Ana Paula Lucas Mota.

Coorientadora: Patrícia Nessralla Alpoim.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Pré-eclâmpsia – Teses. 2. Estudos de coortes – Teses. 3. Citocinas – Teses. 4. Inflamação – Teses. 5. Doenças cardiovasculares – Teses. 6. Biomarcadores – Teses. 7. Fatores de risco de doenças cardíacas – Teses. I. Mota, Ana Paula Lucas. II. Alpoim, Patrícia Nessralla. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:616.15



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **13:30** horas do dia **oito de julho de dois mil e vinte e cinco**, na sala 3062, realizou-se a sessão pública para a Defesa da Dissertação de **Fabiana Soraia Silva Soares Bonfim**. A presidência da sessão coube ao (à) **Ana Paula Lucas Mota**, orientador (a). Inicialmente, o (a) presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Adriana Oliveira Costa**, UFMG; **Melina de Barros Pinheiro Inácio**, UFSJ; **Patrícia Nessralla Alpoim**, UFMG, coorientador; **Ana Paula Lucas Mota**, UFMG, orientadora. Em seguida, o (a) candidato (a) fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **"ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CITOCINAS, ÍNDICES DERIVADOS DO HEMOGRAMA E ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPSIA (ESTUDO PERLA-BRASIL)"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar **aprovada a Dissertação de Mestrado**. O resultado final foi comunicado publicamente ao (à) candidato (a) pelo (a) presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o (a) presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 08 de julho de 2025

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Lucas Mota, Professora do Magistério Superior**, em 08/07/2025, às 16:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Melina de Barros Pinheiro Inacio, Usuário Externo**, em 08/07/2025, às 16:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Nessralla Alpoim, Professora do Magistério Superior**, em 09/07/2025, às 10:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Oliveira Costa, Professora do Magistério Superior**, em 25/08/2025, às 10:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

"ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CITOCINAS, ÍNDICES DERIVADOS DO HEMOGRAMA E ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM MULHERES COM HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPSIA (ESTUDO PERLA-BRASIL)"

FABIANA SORAIA SILVA SOARES BONFIM

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia oito de julho de dois mil e vinte e cinco, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

Melina de Barros Pinheiro Inácio
UFSJ

Adriana Oliveira Costa
UFMG

Patrícia Nessralla Alpoim - Coorientadora
UFMG

Ana Paula Lucas Mota - Orientadora
UFMG

Belo Horizonte, 08 de julho de 2025



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Lucas Mota, Professora do Magistério Superior**, em 08/07/2025, às 16:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Melina de Barros Pinheiro Inacio, Usuário Externo**, em 08/07/2025, às 16:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Nessralla Alpoim, Professora do Magistério Superior**, em 09/07/2025, às 10:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Adriana Oliveira Costa, Professora do**

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Jeová Deus, pela força, sabedoria e perseverança concedidas ao longo desta jornada. Sem Sua presença em minha vida, este trabalho não seria possível.

Agradeço também à minha orientadora, Prof^a Dr^a Ana Paula Lucas Mota, por sua orientação precisa, paciência e dedicação durante todas as etapas deste estudo. À coorientadora, Prof^a Dr^a Patrícia Nessralla Alpoim, por suas contribuições e pelo apoio. E à todas as professoras que me deram suporte durante todo o processo.

À minha família, pelo amor, apoio incondicional e compreensão em todos os momentos, especialmente durante os desafios dessa caminhada. Vocês são meu alicerce e minha maior inspiração.

Aos amigos e colegas do projeto PERLA-BRASIL que sou imensamente grata pela troca de ideias, aprendizado e pelo companheirismo que tornaram essa trajetória mais leve e significativa. Às mulheres que foram voluntárias no presente estudo.

Por fim, agradeço também à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e às agências de fomento Capes, CNPq e a TAC Carrefour pelo suporte necessário para a realização deste trabalho.

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome gestacional multifatorial, caracterizada por hipertensão, disfunção endotelial e inflamação sistêmica, que afeta de 3% a 5% das gestantes. Associada a um risco elevado de doenças cardiovasculares (DCV) e complicações metabólicas em médio e longo prazo, a PE está intimamente ligada à inflamação, marcada por um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, que desempenham um papel central em sua patogênese e nas consequências cardiovasculares. Este estudo de coorte ambispectiva avaliou os níveis plasmáticos de citocinas, índices hematológicos derivados do hemograma e escores de risco cardiovascular (RCV) em mulheres com histórico de PE (n=103), comparando-as a mulheres com gestações normotensas (n=102). Entre os biomarcadores analisados, destacam-se interleucinas (IL-6, IL-10, IL-4), fator de necrose tumoral (TNF) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β). Também foram avaliados índices hematológicos como Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), Razão Monócito/Linfócito (RML), Razão Plaqueta/Linfócito (RPL), índice de inflamação imunológica sistêmica (SII) e índice de resposta inflamatória sistêmica (SIRI). Os resultados indicaram que mulheres com histórico de PE apresentaram níveis plasmáticos de IL-6 e TGF- β significativamente maiores (38,69 pg/mL e 11,92 pg/mL, respectivamente) em relação ao grupo MN (36,08 pg/mL e 7,63 pg/mL, respectivamente) com valores de $p=0,0331$ e $p<0,0001$. Esse perfil inflamatório esteve associado a escores de *Framingham* mais elevados de RCV após 10 anos, reforçando a relação entre PE e o aumento do risco cardiovascular mesmo anos após a gestação. O estudo destacou a necessidade de acompanhamento clínico contínuo para mulheres com histórico de PE. Monitoramento de biomarcadores inflamatórios e hematológicos, associado à estratificação de risco e intervenções precoces, é crucial para reduzir a morbimortalidade cardiovascular. Investigações futuras devem explorar novos biomarcadores para uma melhor avaliação do impacto da PE no pós-parto. Concluindo, a PE é um fator de risco importante para DCVs e complicações metabólicas, exigindo uma abordagem multidisciplinar. A incorporação de biomarcadores e índices hematológicos na prática clínica pode facilitar intervenções personalizadas, melhorando a saúde materna e reduzindo o impacto das DCVs em longo prazo.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia; estudo de coorte; citocinas; inflamação; doenças cardiovasculares; biomarcadores; estratificação de risco cardiovascular.

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a multifactorial gestational syndrome characterized by hypertension, endothelial dysfunction, and systemic inflammation, affecting 3–5% of pregnancies. Associated with an increased risk of long-term cardiovascular disease (CVD) and metabolic complications, PE is closely linked to inflammation, marked by an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines that play a central role in its pathogenesis and cardiovascular consequences.

This ambispective cohort study assessed plasma cytokine levels, hematological indices derived from complete blood count, and cardiovascular risk (CVR) scores in women with a history of PE (n = 103) compared with normotensive pregnancy controls (n = 102). The biomarkers analyzed included interleukins (IL-6, IL-10, IL-4), tumor necrosis factor (TNF), and transforming growth factor beta (TGF- β), as well as hematological indices such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammation index (SII), and systemic inflammation response index (SIRI).

Women with a history of PE showed significantly higher plasma levels of IL-6 (38.69 pg/mL vs. 36.08 pg/mL, $p = 0.0331$) and TGF- β (11.92 pg/mL vs. 7.63 pg/mL, $p < 0.0001$) compared with controls. This inflammatory profile was associated with higher Framingham CVR scores at 10 years, reinforcing the link between PE and increased long-term cardiovascular risk.

These findings highlight the need for ongoing clinical follow-up in women with prior PE. Monitoring inflammatory and hematological biomarkers, combined with risk stratification and early intervention, is crucial to reducing cardiovascular morbidity and mortality. Future research should investigate additional biomarkers to refine postpartum risk assessment. In conclusion, PE is a significant risk factor for CVD and metabolic complications, requiring a multidisciplinary approach. Integrating biomarkers and hematological indices into clinical practice may enable personalized interventions, improving maternal health and mitigating long-term cardiovascular impact.

Keywords: preeclampsia; cohort study; cytokines; inflammation; cardiovascular diseases; biomarkers; cardiovascular risk stratification.

LISTA DE FIGURAS E FLUXOGRAMAS

| | |
|--|----|
| Figura 01: Remodelação da artéria espiral uterina na gravidez normal (à esquerda) comparada a uma gravidez com pré-eclâmpsia (à direita). Adaptada..... | 23 |
| Figura 02: Formação das células espumosas..... | 36 |
| Figura 03: Fases de desenvolvimento da estria gordurosa. Adaptada..... | 38 |
| Figura 04: Fase de progressão para placa complexa..... | 39 |
| Figura 05: Delineamento do estudo..... | 48 |
| Figura 06: Processo de recrutamento e seleção das participantes..... | 50 |
| Figura 07: Avaliação dos níveis de citocinas em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia (MP) e mulheres com histórico de gravidez normotensa (MN)..... | 63 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 01: <i>Framingham</i> : pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critérios avaliados: Diabetes e tabagismo..... | 42 |
| Tabela 02: <i>Framingham</i> : pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critério avaliado: Pressão arterial..... | 43 |
| Tabela 03: <i>Framingham</i> : pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critérios avaliados: HDL-Colesterol e LDL-Colesterol..... | 43 |
| Tabela 04: <i>Framingham</i> : pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critério avaliado: Idade..... | 44 |
| Tabela 05: Escore de risco da doença cardiovascular em 10 anos..... | 45 |
| Tabela 06: Grau de risco cardiovascular estimado em 10 anos..... | 46 |
| Tabela 07: Cálculo do tamanho amostral para PAS, PAD, PAM, LDL e circunferência da cintura..... | 52 |
| Tabela 08: Fórmulas para cálculo dos índices derivados do Hemograma..... | 55 |
| Tabela 09: Kits empregados na determinação dos níveis plasmáticos de citocinas..... | 56 |
| Tabela 10: Caracterização da população do estudo..... | 60 |
| Tabela 11: Parâmetros regulares do Hemograma avaliados na população do estudo..... | 61 |
| Tabela 12: Avaliação dos índices derivados do Hemograma nos grupos MP (mulheres com histórico de PE) e MN (mulheres sem histórico de PE)..... | 62 |
| Tabela 13: Avaliação dos níveis de citocinas em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia (MP) segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de <i>Framingham</i> | 64 |
| Tabela 14: Avaliação dos níveis de citocinas em mulheres sem histórico de pré-eclâmpsia (MN) segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de <i>Framingham</i> | 65 |
| Tabela 15: Correlação de <i>Spearman</i> entre os níveis de citocinas e os índices derivados do Hemograma..... | 66 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E UNIDADES

ACC: *American College of Cardiology*

ACOG: *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*

ApoB: apolipoproteína B

AVC: acidente vascular cerebral

CAAE: Certificado de apresentação para apreciação ética

CE: células endoteliais

CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média

cm: centímetro

CML: célula muscular lisa

COEP: Comitê de ética em pesquisa

DAC: doença arterial coronariana

DALYs: *disability adjusted life years*

DAP: doença arterial periférica

DCV: doença cardiovascular

DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica

DHG: distúrbios hipertensivos da gravidez

DRC: doença renal crônica

dRNL: razão Neutrófilo/Linfócito derivada

EDTA: ácido etilenodiaminotetracético

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ERGB: Escore de Risco Global Brasileiro

ET-1: endotelina-1

FAFAR: Faculdade de Farmácia da UFMG

g/g: grama por grama

g/L: grama por litro

GBD: *Global Burden of Disease*

Hb: hemoglobina

HAC: hipertensão arterial crônica

HCT: hematócrito

HDL: lipoproteína de alta densidade

HELLP: hemólise, Enzimas Hepáticas Elevadas e Baixa Contagem de Plaquetas

HIF-1: fatores indutíveis por hipóxia 1

Ht: hematócrito

IC: intervalo de confiança

ICAM-1: molécula de adesão intercelular-1

IFN- γ : interferon gama

IL-1: interleucina 1

IL-10: interleucina 10

IL-17: interleucina 17

IL-1Ra: receptor de Interleucina 1 tipo α

IL-1 β : interleucina 1 beta

IL-2: interleucina 2

IL-4: interleucina 4

IL-5: interleucina 5

IL-6: interleucina 6

IL-6R: receptor de interleucina 6

IL-6R- α : receptor de interleucina 6 tipo α

IL-8: interleucina 8

IMC: índice de massa corporal

ISSHP: *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*

kDa: kilo Dalton

Kg: quilograma

Kg/m²: quilograma por metro quadrado

LDL: lipoproteína de baixa densidade

LDL-ox: lipoproteína de baixa densidade oxidada

LOX-1: receptor-1 de lipoproteína de baixa densidade oxidada semelhante à lectina

LRR: repetição rico em leucina

M1: macrófago tipo 1

M2: macrófago tipo 2

m: metro

mg/dL: miligrama por decilitro

min: minuto

mL/min/1,73m²: mililitro por minuto por 1,73 elevado ao quadrado

mL: mililitro

mmHg: milímetros de mercúrio

MN: mulheres sem histórico de PE

MP: mulheres com histórico de PE

NACHT: domínio de ligação e oligomerização de nucleotídeos

NFκB: fator nuclear κB

NLRP3: receptor de domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos contendo domínio de pirina, família 3

NO: óxido nítrico

°C: grau Celsius

OMS: Organização Mundial da Saúde

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAPP-A : proteína A associada à gravidez

PAS: pressão arterial sistólica

PCR: proteína C Reativa

PCRus: proteína C Reativa ultrasensível

PDG: fator de crescimento derivado de plaquetas

PE: pré-eclâmpsia

PERLA-BRASIL: Pré-eclâmpsia Brasil: riscos latentes após a gravidez

pg/mL: picograma por mililitro

PIGF: fator de crescimento placentário

PLT: contagem de plaquetas

PYD: pirina

r: coeficiente de correlação

RCV: risco cardiovascular

RDW: *red cell distribution width*

RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado

RML: razão Monócito/Linfócito

RNL: razão Neutrófilo/Linfócito

ROS: espécies reativas de oxigênio

RPL: razão Plaqueta/Linfócito

rpm: rotação por minuto

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia

sEng: endoglina solúvel

sFlt-1/PIGF: fator solúvel de tirosina quinase 1/Fator de crescimento placentário

sFlt-1: fator solúvel de tirosina quinase 1

SII: índice de inflamação imunológica sistêmica

SIRI: índice de resposta inflamatória sistêmica

SM: síndrome metabólica

SR: receptores *scavenger*

SR-A1: receptores *scavengers* A1

STAT: proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição

TCLE: termos de consentimento livre e esclarecido

TGF- β : fator de crescimento transformador beta

Th: células T auxiliares

Th1: células T auxiliares do tipo 1

Th17: células T auxiliares do tipo 17

Th2: células T auxiliares do tipo 2

TLRs: receptores *Toll-like*

TNF: fator de necrose tumoral

Tregs: células T reguladores

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

VCAM-1: molécula de adesão celular vascular-1

VCM: volume corpuscular médio das hemácias

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

Vigitel: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

VPM: volume plaquetário médio

WBC: contagem global de leucócitos

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 22 |
| 2.1 A pré-eclâmpsia e suas características..... | 22 |
| 2.2 Epidemiologia das doenças cardiovasculares nas mulheres | 26 |
| 2.3 Hemograma na doença cardiovascular..... | 28 |
| 2.3.1 Índices derivados do Hemograma nas doenças cardiovasculares..... | 30 |
| 2.4 Citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias | 32 |
| 2.5 Citocinas pró-inflamatórias e doença cardiovascular aterosclerótica..... | 35 |
| 2.6 Estratificação do risco cardiovascular | 41 |
| 3 OBJETIVOS | 48 |
| 3.1 Objetivo geral..... | 48 |
| 3.2 Objetivos Específicos..... | 48 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 49 |
| 4.1. Delineamento experimental | 49 |
| 4.2 Aspectos éticos..... | 50 |
| 4.3 Casuística | 50 |
| 4.3.1 Critérios de inclusão..... | 52 |
| 4.3.1.1. Grupo com histórico de PE | 52 |
| 4.3.1.2. Grupo sem histórico de PE | 52 |
| 4.3.2 Critérios de exclusão..... | 53 |
| 4.4 Tamanho Amostral..... | 53 |
| 4.5 Avaliação clínica e coleta de dados sociodemográficos | 54 |
| 4.6 Amostras biológicas | 55 |
| 4.7 Realização dos Hemogramas e cálculo dos índices derivados | 56 |
| 4.8 Dosagem de citocinas..... | 57 |
| 4.9 Cálculo dos escores de risco cardiovascular | 58 |
| 4.10 Análise dos dados..... | 59 |
| 5 RESULTADOS | 60 |
| 5.1 Caracterização da população de estudo..... | 60 |
| 5.2 Avaliação dos parâmetros do Hemograma | 61 |
| 5.2.1 Avaliação dos índices derivados do Hemograma | 62 |
| 5.3 Avaliação dos níveis de citocinas..... | 63 |

| | |
|--|-----------|
| 5.4 Avaliação dos níveis de citocinas segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de <i>Framingham</i> | 64 |
| 5.5 Análise da correlação entre os níveis de citocinas, os índices derivados do Hemograma e os escores de risco cardiovascular | 66 |
| 6 DISCUSSÃO | 68 |
| 6.1 Caracterização da população de estudo | 68 |
| 6.2 Avaliação dos parâmetros do Hemograma e índices derivados | 69 |
| 6.3 Avaliação dos níveis de citocinas..... | 70 |
| 6.4 Avaliação dos níveis de citocinas segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de <i>Framingham</i> | 74 |
| 6.5 Análise da correlação entre os níveis de citocinas, os índices derivados do Hemograma e os escores de risco cardiovascular | 76 |
| 6.6 Análise de limitações do estudo | 78 |
| 7 CONCLUSÃO | 81 |
| 8 PERSPECTIVAS | 82 |
| REFERÊNCIAS | 83 |
| ANEXOS | 93 |

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome clínica gestacional, acompanhada de complicações potencialmente graves que podem ter consequências tanto para a mãe quanto para o bebê. Suas principais características incluem hipertensão arterial e proteinúria na gestante após a 20ª semana de gravidez. Estudos mais recentes sugeriram que, na presença de envolvimento multissistêmico, o diagnóstico clínico da PE pode ser feito, mesmo na ausência de proteinúria (JUNG et al., 2022). Adicionalmente, a PE pode levar ao desenvolvimento da síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas), edema pulmonar, paralisia cerebral e acidentes vasculares. É uma das principais causas de morte e morbidade materna e perinatal.

É conhecido que a PE está intimamente relacionada com as respostas imunitárias maternas, caracterizadas por um aumento de células e citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon gama (IFN- γ); e redução de células e citocinas moderadoras ou anti-inflamatórias, como interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 10 (IL-10), fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra) (GUAN et al., 2023; LI et al., 2024; TORRES-TORRES et al., 2024). Tais citocinas também são conhecidas por mediarem os processos cardiovasculares envolvidos com a PE, podendo ser avaliadas em longo prazo, para um acompanhamento de mulheres que foram acometidas por tal comorbidade (PALMIERO et al., 2025).

De maneira complementar, para a avaliação laboratorial da PE, alguns índices obtidos a partir do Hemograma são considerados potenciais biomarcadores tanto para a predição quanto para o monitoramento da PE, bem como para avaliação de risco cardiovascular associado a essa doença em longo prazo; como por exemplo: Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), Razão Neutrófilo/Linfócito derivada (dRNL), Razão Monócito/Linfócito (RML), Razão Plaqueta/Linfócito (RPL), Índice de inflamação imunológica sistêmica (SII) e Índice de resposta inflamatória sistêmica (SIRI). Os índices derivados do Hemograma não são testes novos, mas ganharam notoriedade nos últimos anos, principalmente quando associados à pandemia da Covid-19 (ASADUZZAMAN et al., 2022; CITU et al., 2022; DURMUS et al., 2015).

O desenvolvimento da PE está associado ao comprometimento das funções metabólicas e cardiovasculares maternas, levando a uma adaptação inadequada às demandas da gravidez. Quando essas funções estão alteradas, pode ocorrer o agravamento da doença, causando remodelação reduzida da artéria espiral na placenta e função metabólica placentária alterada. Desta forma, a avaliação do risco cardiovascular (RCV) também possui grande relevância no manejo da PE.

A PE é uma complicação relativamente comum durante a gestação, que afeta cerca de 3 a 5% das mulheres grávidas, corroborando para o surgimento de distúrbios metabólicos em curto e em longo prazo bem como um aumento do RCV dessas mulheres. Por esse motivo, ela é apontada como fator de risco independente e relevante para a doença cardiovascular (DCV) e a avaliação clínica e subclínica no período pós-parto é recomendada (GIORGIONE et al., 2023). Faz-se necessário o seguimento sistemático, a identificação e o monitoramento dos fatores de RCVs pelos profissionais de saúde envolvidos no atendimento no nível primário de assistência, com o intuito de reduzir a morbidade e mortalidade dessa população (DA SILVA et al., 2014; JANSSEN et al., 2025; TORRES-TORRES et al., 2024; WU et al., 2022).

A utilização de biomarcadores tem se destacado como uma ferramenta valiosa no diagnóstico e prognóstico da PE. Alguns laboratórios de análises clínicas já incorporaram à rotina a dosagem sanguínea em gestantes para avaliar determinados marcadores que já estão disponíveis. Os principais biomarcadores utilizados na clínica incluem a fator solúvel de tirosina quinase 1 (sFlt-1), o fator de crescimento placentário (PIGF), a proteína A associada à gravidez (PAPP-A) e a relação sFlt-1/PIGF. O desequilíbrio entre sFlt-1 e PIGF está associado à disfunção endotelial, um componente crítico na PE e que também está associado ao desenvolvimento de DCV. Nas mulheres que desenvolveram PE, foi observado que os níveis de sFlt-1 são mais altos e os de PIGF são mais baixos que na gestação normal. A relação sFlt-1/PIGF pode ser usada como marcador auxiliar no diagnóstico e prognóstico da PE em conjunto com outros sintomas clínicos da gestante. Já a concentração de PIGF pode ser avaliada e sua diminuição pode ser indicativa de risco ou presença de PE. O biomarcador PAPP-A está envolvido na regulação do crescimento fetal e na remodelação vascular e suas alterações podem ser

indicativas de distúrbios no desenvolvimento placentário. A dosagem dos biomarcadores PAPP-A e PIGF devem ser realizadas entre a 11^a e 13^a semanas de gestação. Em contrapartida, a relação sFlt-1/PIGF pode ser solicitada a partir da 20^a semana de gestação para melhor avaliar o risco da gestante desenvolver PE. A avaliação desses parâmetros podem auxiliar positivamente na tomada de decisões clínicas, com a finalidade de proporcionar cuidados preventivos que farão a diferença na saúde materna e fetal. Por isso, presente trabalho visa colaborar para um maior entendimento sobre biomarcadores que também possuem potencial para serem incorporados na rotina laboratorial, como por exemplo, a dosagem de interleucinas, permitindo uma abordagem eficaz e personalizada para mulheres que possuem um risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular (DCV) (HERMES PARDINI, 2024; SABIN, 2024a).

O processo inflamatório vascular está fundamentalmente ligado à habilidade do endotélio em secretar citocinas pró-inflamatórias, fatores e moléculas de adesão. Algumas dessas citocinas e desses fatores, como a IL-6 e o TNF, são liberados pelo endotélio promovendo a estimulação de moléculas de adesão e aumentando, desta maneira, o risco vascular. A IL-6 é uma citocina envolvida em vários processos imunológicos, inclusive na regulação metabólica da Proteína C Reativa (PCR) e parece ser o regulador primário de desta proteína. Além disso, a sinalização desta citocina pode ser aumentada pela interleucina-1 β (IL-1 β) e, em menor extensão, pelo TNF (VINHAS et al., 2024). Em pacientes com aterosclerose, os níveis de PCR geralmente são muito baixos; portanto, os testes de Proteína C Reativa ultrasensível (PCRus) são usados para quantificar sua concentração. Níveis plasmáticos de biomarcadores inflamatórios como IL-6 são conhecidos por prever eventos cardiovasculares futuros. IL-6 é um biomarcador concorrente presumível para prever RCV devido ao seu papel na indução da síntese de PCR no fígado e para refletir inflamação. Esta interleucina é abundantemente liberada no processo de desenvolvimento da aterosclerose (BARGIEŁ et al., 2021; HERMES PARDINI, 2022; SABIN, 2024b) A análise do perfil lipídico dessas mulheres, bem como exames complementares, como, por exemplo: o teste ergométrico, cintilografia do miocárdio, tomografia de coronárias ou cateterismo cardíaco também podem ser bastante úteis para avaliação médica.

Tendo em vista as evidentes associações da PE com o surgimento, em longo prazo, com várias complicações sistêmicas, como por exemplo, com a síndrome metabólica (SM) e com as DCVs; é recomendado o acompanhamento dessa mulher que porventura desenvolve tal doença. Tal fato reforça a necessidade da realização de mais estudos que evidenciem a abordagem e o seguimento dessa população com identificação de biomarcadores que possam colaborar nesse sentido.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os níveis plasmáticos de citocinas, os índices derivados do Hemograma e os escores de risco cardiovascular em mulheres com histórico de PE entre os anos de 2008 e 2017, comparando-as a um grupo de mulheres que tiveram gravidezes normotensas durante o mesmo período.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A pré-eclâmpsia e suas características

A pré-eclâmpsia é uma doença específica da gravidez, caracterizada por hipertensão sistêmica e disfunção endotelial, que levam a lesões generalizadas de órgãos-alvo. Inicialmente, a PE era definida pelos seguintes critérios: aumento da pressão arterial sistólica para ≥ 140 mmHg ou da pressão diastólica para ≥ 90 mmHg em duas ocasiões distintas com pelo menos 4 horas de intervalo em uma paciente previamente normotensa; proteinúria ≥ 300 mg em uma amostra colhida por 24 horas ou 0,3 g/g pela relação proteína/creatinina em amostra de urina isolada ou uma cruz positiva (+) por fita reagente na urina, após 20 semanas de gestação. Mais recentemente, a proteinúria foi excluída como requisito para o diagnóstico, caso houvesse outras lesões em órgãos-alvo, como presença de trombocitopenia, função hepática prejudicada, injúria ou insuficiência renal, edema pulmonar, distúrbios cerebrais ou visuais de início recente (COELHO; SIQUEIRA DE, 2022; PHIPPS; THADHANI; THOMAS BENZING, 2019; ROBERTS, 2024)

Há indícios de que os critérios de classificação quanto aos valores de pressão arterial sistólica e diastólica devam mudar, pois a *American Heart Association* e o *American College of Cardiology* mudaram os parâmetros para classificar a pressão arterial considerada alta em mulheres não grávidas de 140 mmHg e/ou 90 mmHg para 130 mmHg e/ou 80 mmHg, reconhecendo que a morbidade de longo prazo pode estar associada a pressões mais baixas. Com esses novos parâmetros de pressão arterial sistólica e diastólica para classificar a hipertensão, há também uma tendência de mudar os critérios para classificar, tanto a hipertensão gestacional quanto a PE (ROBERTS, 2024).

Alguns sintomas que podem sinalizar a ocorrência da PE podem ser observados nas gestantes, como exemplos, a presença de edema na face, ao redor dos olhos, em membros inferiores e mãos, aumento intenso de peso, náuseas, vômitos, dor abdominal que irradia para os membros superiores, cefaleia e complicações visuais, como a visão turva; porém, algumas vezes, não se observa nenhum desses sinais e a evolução da doença segue silenciosa e sem sintomas (COELHO; SIQUEIRA DE, 2022)

Em relação à patogênese da PE, pode-se destacar a predisposição genética, a deficiência do estado nutricional da gestante, falha na tolerância imunológica, placentação deficiente, exacerbação da resposta inflamatória sistêmica e desequilíbrio angiogênico. Além disso, pode-se acrescentar o tabagismo materno, número de gestações, idade materna, gravidez com um novo parceiro, tempo entre gestações, uso de tecnologia de reprodução assistida, contracepção de barreira e condições médicas maternas, como hipertensão pré-existente, diabetes, doença renal crônica (DRC) e obesidade, que podem ser listados como fatores de risco da PE (COELHO; SIQUEIRA DE, 2022; PERAÇOLI J. C., COSTA M. L., 2023). A obesidade e ausência de atividades físicas são fatores de risco potencialmente modificáveis e estão sendo usados para estratificar o risco de PE, mas também fornecem orientação para o estudo da fisiopatologia da gravidez (ROBERTS, 2024; TORRES-TORRES et al., 2024).

Ainda que a etiologia da PE não seja totalmente definida, sabe-se que ela possui uma complexa interação de respostas inflamatórias, cardiovasculares e uteroplacentárias não favoráveis à gravidez. Durante uma gravidez normal, a perfusão uteroplacentária adequada é dependente de um desenvolvimento fisiológico condizente do sistema vascular placentário através da invasão trofoblástica das artérias espirais uterinas, de modo que a vascularização da placenta se converte em um sistema dilatado e de baixa resistência, mediado pela angiogênese. Esse processo ocorre inadequadamente numa gravidez com PE, pois a invasão trofoblástica das artérias espirais uterinas é superficial, impedindo, dessa forma a dilatação dessas artérias uterinas, conforme pode ser ilustrada na figura 01. Como consequência dessa alteração, se instala uma resistência maior na vascularização da placenta seguida de uma perfusão prejudicada (ALMAANI, 2019; CHAIWORAPONGSA et al., 2014; WITCHER, 2018).

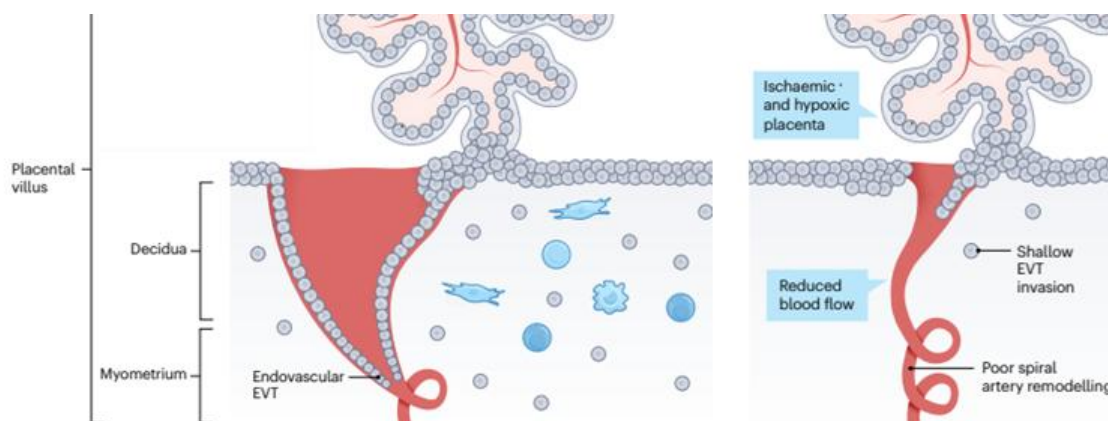


Figura 01: Remodelação da artéria espiral uterina na gravidez normal (à esquerda) comparada a uma gravidez com pré-eclâmpsia (à direita). Durante a gravidez normal, as artérias espirais que ficam abaixo da placenta passam por remodelação fisiológica que inclui dilatação terminal, perda da lâmina elástica interna e perda de músculo liso. Essa mudança se estende para o terço interno do miométrio, resultando na perda de uma condensação de músculo liso vascular próximo à decidual miometrial. Já na gravidez com pré-eclâmpsia, a dilatação terminal é menor, e o músculo liso e a lâmina elástica são mantidos. A remodelação vascular não se estende além da junção da decídua e do miométrio, preservando o esfíncter funcional modificando o fluxo sanguíneo e facilitando o estresse oxidativo. Todas essas alterações culminam em artérias espirais estreitas com padrão perturbado de fluxo sanguíneo e redução na perfusão útero-placentária. **Tradução dos termos em inglês:** *Placental villus* = Vilosidades placentárias, *Decidua* = Decídua, *Myometrium* = Miométrio, *Endovascular EVT* = Trofoblasto extraviloso endovascular, *Ischaemic and hypoxic placenta* = Placenta isquêmica e hipóxica, *Reduced blood flow* = Fluxo sanguíneo reduzido, *Shallow EVT invasion* = Invasão superficial de trofoblastos extravilosos, *Poor spiral artery remodelling* = Remodelação deficiente da artéria espiral (ALMAANI, 2019; CHAIWORAPONGSA et al., 2024; DIMITRIADIS et al., 2023). Adaptada.

A hipóxia placentária, resultante da invasão inadequada do trofoblasto e da remodelação deficiente da artéria espiral, desencadeia a superprodução de sFlt-1 e endoglina solúvel (sEng). O sFlt-1 é uma molécula que atua como um receptor solúvel para o fator de crescimento endotelial vascular - VEGF (importante para o crescimento de novos vasos sanguíneos e na manutenção das células endoteliais) e o PlGF. O desequilíbrio entre sFlt-1 e PlGF está associado à disfunção endotelial que foi desencadeada pelo excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS) e estresse oxidativo na PE. Em uma gravidez saudável, o sFlt-1, que atua como um inibidor do VEGF, regula a angiogênese e a vasculogênese. O aumento do sequestro de VEGF pelo sFlt-1 também pode perturbar a barreira de filtração glomerular e causar lesão endotelial glomerular, levando à proteinúria e ao risco de DRC (ALMAANI, 2019; CHAIWORAPONGSA et al., 2014; RYBAK-KRZYSZKOWSKA et al., 2023; YAGEL et al., 2023)

A sEng, por outro lado, interfere na sinalização do TGF- β , exacerbando ainda mais o dano endotelial. A disfunção endotelial resultante desse processo pode ser explicada pelo aumento da permeabilidade e reatividade vascular. Um desequilíbrio entre vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), e vasoconstritores, como a

endotelina-1 (ET-1), leva à vasoconstrição e ao aumento da pressão arterial (PA). A diminuição da biodisponibilidade do NO, devido à eliminação por ROS como o superóxido, contribui ainda mais para a vasoconstrição e hipertensão. Além disso, a presença de sFlt-1 e sEng na circulação materna promove um estado pró-inflamatório, caracterizado por níveis elevados de citocinas como o TNF e a IL-6. Todos esses fatores em conjunto, o ambiente de fatores antiangiogênicos, a disfunção endotelial, o estresse oxidativo e a inflamação crônica resultam no risco cardiovascular e hipertensão observadas na PE (ALMAANI, 2019; CHAIWORAPONGSA et al., 2014; DEER et al., 2023; HARMON et al., 2016; TORRES-TORRES et al., 2024).

Mais recentemente, a PE foi classificada como de início precoce (<34 semanas) ou de início tardio (>34 semanas), dependendo da semana de gestação em que se inicia, cada uma com sua respectiva fisiopatologia (GUO et al., 2023; YAGEL et al., 2023). Tal síndrome pode evoluir para condições mais graves como a eclâmpsia ou síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas) (MOURA et al., 2011). A eclâmpsia é caracterizada por convulsões tônico-clônicas que não possuem origem epiléptica (LEE; BRAYBOY; TRIPATHI, 2022). É um processo patológico principalmente relacionado ao diagnóstico de PE podendo acontecer antes do parto, durante o parto ou até 6 semanas após o parto. A gestante com eclâmpsia apresenta convulsões que duram de 60 a 90 segundos e as pacientes podem apresentar sintomas de alerta, como dores de cabeça, alterações visuais, dor abdominal e aumento da pressão arterial antes do início da atividade convulsiva (LAM; DIERKING, 2017). A paciente que desenvolve esse quadro grave relata sinais clínicos, tais como: dor epigástrica no quadrante superior direito, mal-estar e náuseas. Todavia a gestante pode apresentar formas leves, que podem passar despercebidas. Diante dessa situação, recomenda-se que as gestantes com PE realizem testes laboratoriais de triagem para Síndrome HELLP, a fim de reduzir os riscos de morbimortalidade materna e fetal (DIMITRIADIS et al., 2023; KREBS; SILVA; BELLOTTO, 2021). As diversas características da PE podem contribuir para suas complicações a longo prazo, dentre elas a ocorrência de DCV.

2.2 Epidemiologia das doenças cardiovasculares nas mulheres

As DCVs foram a principal causa de morte no Brasil entre mulheres e homens durante os anos de 1990 a 2019, mesmo com uma redução de 50,6% das mortes observadas nesse mesmo período em relação aos anteriores. Embora as taxas de mortalidade padronizadas por idade fossem maiores nos homens, a redução porcentual, considerando o intervalo anterior a 1990, foi semelhante para ambos os sexos, sendo 48% para homens e 52% para mulheres. Por outro lado, a mortalidade específica por DCV foi maior para as mulheres durante todo o período entre 1990 e 2019 (DE OLIVEIRA et al., 2022; UNIVERSIDADE DE WASHINGTON, 2019).

Além dos fatores de risco tradicionais, existem aqueles específicos para mulheres que sofreram acidente vascular cerebral (AVC), incluindo gravidez, PE, diabetes gestacional, uso de contracepção oral, uso de hormônios na menopausa e alterações no estado hormonal (DE OLIVEIRA; WENGER, 2022). Fatores de risco que são particulares ao sexo feminino são de fundamental importância e poderão mudar o curso de ocorrência das DCV ao longo da vida dessas mulheres. Um estudo transversal multicêntrico com 27 maternidades de referência de todas as regiões do Brasil e 82.388 parturientes, de julho de 2009 a junho de 2010, identificou 9.555 casos de morbidade materna grave, 140 mortes e 770 casos de morbidade materna grave (*near miss* materno), que se refere às mulheres que apresentaram uma complicação grave durante a gestação, o parto ou até 42 dias de puerpério, porém sobreviveram (DE OLIVEIRA et al., 2022).

A principal causa determinante de complicação materna foi a doença hipertensiva. Segundo dados do *Global Burden of Disease Study 2019 - GBD 2019*, as doenças hipertensivas da gravidez foram a segunda maior causa de mortalidade e DALYs (*Disability Adjusted Life Years - Anos de Vida Ajustados por Incapacidade*) nas mulheres em idade fértil (DE OLIVEIRA et al., 2022; UNIVERSIDADE DE WASHINGTON, 2019).

Do ponto de vista epidemiológico, as doenças crônicas mais comuns no Brasil são diabetes mellitus (7,4% da população), hipertensão (24,5% da população) e obesidade (20,3% da população), comorbidades que isoladamente ou combinadas aumentam significativamente o risco cardiovascular, segundo o Ministério da Saúde

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020, 2023). Na cidade de Belo Horizonte, essas doenças representam, entre as mulheres maiores de 18 anos, o percentual de 9,5%, 33,4% e 21,1%, respectivamente, segundo a pesquisa Vigitel de 2023 do Ministério da Saúde. Diante desses dados, a OMS estabeleceu como meta a redução da mortalidade cardiovascular em 25% até o ano de 2025, meta posteriormente adotada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020, 2023; RODRIGUES; BOTHREL; TURCI, 2021).

Na Diretriz do Colégio Americano de Cardiologia/Associação Americana do Coração (do inglês, ACC/AHA - *American College of Cardiology/American Heart Association*) de 2019 foi reconhecido que existem limitações quanto à avaliação do RCV baseada em termos de 10 anos e foi recomendado que, para adultos com RCV limítrofe (5% a <7,5%) e intermediário (7,5% a <20%), os fatores de riscos devem ser avaliados e utilizados para modificar a estimativa de ocorrência da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA): história familiar de DCVA prematura, hipercolesterolemia primária, síndrome metabólica, triglicerídeos persistentemente elevados, doença renal crônica, condições inflamatórias crônicas, raça/etnia, dentre outros fatores. As DCVs são responsáveis por quase metade de todas as mortes relacionadas a doenças crônicas não transmissíveis em todo o mundo, tornando-se a maior causa global de mortalidade (ARNETT et al., 2019; SUSSER; RAYNER, 2022).

A principal causa de mortalidade feminina em todo o mundo são as DCVs, sendo responsáveis por aproximadamente uma em cada três mortes femininas. O risco de morte ajustado para a população, relacionado a DCVs, é significativamente maior para mulheres em comparação com homens, 21% *versus* 15% respectivamente. Apesar do declínio significativo nas mortes relacionadas a DCVs nas últimas décadas, a mortalidade feminina diminuiu muito mais lentamente do que a masculina. Os fatores de risco subjacentes estão frequentemente presentes muitos anos antes da apresentação clínica das DCVs. Além disso, há evidências crescentes de que mulheres com histórico de certas complicações na gravidez apresentam maior risco de desenvolver DCVs no futuro. Esses resultados adversos da gravidez incluem distúrbios do crescimento fetal, hipertensão gestacional ou PE

(SŁAWEK-SZMYT et al., 2022). A avaliação de alguns desses fatores, como a anemia e a plaquetopenia, são de fácil monitoramento por meio do Hemograma.

2.3 Hemograma na doença cardiovascular

O Hemograma completo é um dos exames laboratoriais mais comumente usados na prática clínica que engloba um conjunto de testes que estabelece aspectos quantitativos e qualitativos que avaliam as células e os fragmentos sanguíneos, incluindo hemácias, leucócitos e plaquetas. Os elementos celulares desempenham um papel importante na saúde e no bem-estar dos indivíduos e alterações nos seus números ou características podem ser um sinal de doença (AINIWAER et al., 2023; ÇINTESUN et al., 2018; OLIVEIRA, 2007). Ultimamente, os índices hematológicos inflamatórios, obtidos através dos resultados do Hemograma completo, têm sido caracterizados como potenciais fatores prognósticos para mortalidade nas DCV, pelo fato de serem de fácil acesso, possuem cálculos simples e tem baixo custo, o que facilita sua aplicação na prática (APARECIDA et al., 2024).

O eritrograma é a parte do Hemograma que avalia a série vermelha do sangue, por meio da contagem global de hemácias, pela determinação de valores do hematócrito – Ht (índice, calculado em porcentagem, definido pelo volume de todas as hemácias de uma amostra sobre o volume total desta amostra); e a dosagem da hemoglobina – Hb; análise do volume corpuscular médio – VCM (índice que avalia o volume/tamanho das hemácias – microcíticas, macrocíticas e normocíticas); análise da concentração de hemoglobina corpuscular média – CHCM (concentração da hemoglobina dentro de uma hemácia que pode ser classificada como hipocrômica - para baixas concentrações de hemoglobina e normocrômica - no intervalo de normalidade). Além dos parâmetros mencionados, o Hemograma também traz a análise da amplitude de distribuição das hemácias, por meio do *Red Cell Distribution Width* – RDW (índice que indica a anisocitose). O eritrograma ou análise da série vermelha é utilizado para identificação e avaliação de anemias (OLIVEIRA, 2007).

O leucograma, que também faz parte do Hemograma, é um conjunto de determinações que avalia os leucócitos, células de defesa do organismo, sendo também conhecidas por glóbulos brancos. É o que quantifica o número total de

leucócitos e o número diferencial de neutrófilos, bastões ou segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos encontrados no sangue periférico. Já o plaquetograma, avalia o número e a funcionalidade das plaquetas, que são fragmentos do citoplasma de megacariócitos. São fundamentais no processo inicial da hemostasia (primária) com participação na coagulação sanguínea (secundária), ou seja, funcionam como tampões participando da formação dos coágulos sanguíneos. Por isso, a contagem de plaquetas e sua análise morfológica, por meio do Hemograma, são muito importantes (NAOUM; NAOUM, 2009; OLIVEIRA, 2007; VAN WIJK et al., 2024).

Quase todos os elementos celulares no sangue estão envolvidos na patogênese da aterosclerose. Em relação aos subtipos de leucócitos, monócitos, linfócitos e neutrófilos, estes foram propostos como melhores indicadores para avaliar o risco de desenvolver DCV do que apenas o total de leucócitos. Embora os biomarcadores de inflamação sejam numerosos, a contagem de leucócitos ganhou destaque como um exame de baixo custo e diversos estudos têm demonstrado consistentemente associações com o aumento do risco de desfechos cardiovasculares incidentes. No entanto, sabe-se menos sobre o papel dos subtipos de leucócitos e de outros componentes da contagem de células sanguíneas, como as características dos glóbulos vermelhos e das plaquetas. Quanto às hemácias, associações da contagem ou hematócrito, VCM e RDW com RCV foram relatadas em diversas populações. As plaquetas também desempenham um papel fundamental nas DCVs; portanto, sua contagem, o VPM e a amplitude de distribuição podem contribuir para o RCV, mesmo sendo em alguns casos com resultados conflitantes. São necessários estudos mais bem caracterizados e com poder estatístico melhores para esclarecer o potencial papel dos componentes do Hemograma como um conjunto de biomarcadores de risco cardiovascular de baixo custo e rotineiramente avaliado nos laboratórios de análises clínicas (KAPCI et al., 2024; LASSALE et al., 2018; OĞLAK; TUNÇ; ÖLMEZ, 2021).

Várias doenças metabólicas, incluindo doenças cardiovasculares, têm sido associadas a parâmetros hematológicos que podem ser usados como preditores de complicações vasculares, como por exemplo, a dosagem de hemoglobina, hematócrito, contagem de leucócitos, hemácias e plaquetas sanguíneas são

elevadas em adultos com síndrome metabólica (SM), e o aumento de aglomerados de plaquetas-leucócitos na SM contribui para os processos fisiopatológicos que aumentam o risco de distúrbios ateroscleróticos. Além disso, o RDW tem sido associado a um risco aumentado de mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida (ABATE et al., 2023).

A isquemia placentária e o aumento do ambiente antiangiogênico, presentes na fisiopatologia da PE, podem levar ao surgimento de danos vasculares e endoteliais tendo como consequência, hipertensão sistêmica e hipoperfusão de órgãos-alvo. Ao longo dos anos esses danos podem persistir e manifestar-se como DCV no futuro, mesmo mais de uma década após a gravidez com PE (COELHO; SIQUEIRA DE, 2022; ELDER et al., 2020). Substancialmente, os fatores de risco para o desenvolvimento de PE coincidem com o perfil de risco estabelecido para DCV, como dislipidemia, obesidade, hipertensão crônica e resistência à insulina, portanto é preciso monitorar ao longo da vida tais fatores, particularmente a pressão arterial e o diabetes nessas mulheres que tiveram PE. Além desses fatores de risco, comorbidades pré-existentes (hipertensão crônica, doença renal crônica e diabetes pré-gestacional) também são bem reconhecidos como potenciais causas para a morbidade cardiovascular ao longo da vida (GIORGIONE; CAULDWELL; THILAGANATHAN, 2023). A educação da paciente sobre a modificação do estilo de vida para reduzir o risco deve ser enfatizada, pois a identificação precoce destas mulheres de alto risco pode impedir futuros eventos de DCV. A colaboração multidisciplinar entre obstetrícia, cardiologia e cuidados primários pode melhorar a prestação de cuidados preventivos cardiovasculares para essas mulheres de alto risco, incluindo a implementação de clínicas dedicadas à cardiologia pós-parto (ELDER et al., 2020; SHARMA; LINDLEY; GRODZINSKY, 2020). Adicionalmente, alguns parâmetros laboratoriais poderiam ser utilizados como marcadores de prognóstico em mulheres com histórico de PE. Dentre esses potenciais biomarcadores, o presente estudo avaliou os índices derivados do Hemograma.

2.3.1 Índices derivados do Hemograma nas doenças cardiovasculares

O cálculo de parâmetros que contribuem para o diagnóstico e monitoramento de diversas doenças, com base em um conjunto de fórmulas de *softwares* e no uso da inteligência artificial, está cada vez mais sendo utilizado, pois com o

aparecimento de tecnologias modernas e contadores automatizados é possível medir indicadores relacionados à variação de forma e tamanho das células, além do exame quantitativo de células sanguíneas (HAYBAR; PEZESHKI; SAKI, 2019).

Dessa forma, além dos parâmetros convencionais, os índices inflamatórios sistêmicos, também chamados de índices leucocitários ou índices derivados do Hemograma, são calculados por proporções numéricas de células determinadas no Hemograma completo. Tem sido relatado que alguns índices inflamatórios sistêmicos podem ser um importante determinante da mortalidade e possuem um efetivo valor prognóstico em pacientes adultos. A proporção de neutrófilos para linfócitos (RNL), a proporção de plaquetas para linfócitos (RPL) e a proporção de monócitos para linfócitos (RML) são três marcadores capazes de prever a inflamação sistêmica, que mais recentemente ganharam interesse, porque são indicadores amplamente disponíveis, que podem ser calculados a partir de Hemogramas de rotina e mostram significado prognóstico em diversas doenças e condições clínicas, como no câncer, infecções e doenças cardiovasculares (HRUBARU et al., 2022; KAPCI et al., 2024).

Células inflamatórias (como monócitos, neutrófilos e linfócitos), infiltração lipídica com formação de células espumosas, ativação plaquetária, reações em cascata da coagulação e formação de coágulos plaquetários e de fibrina desempenham papéis cruciais no desenvolvimento da aterosclerose. Nos últimos anos, indicadores emergentes de inflamação e estresse oxidativo como os índices RNL, índice de inflamação sistêmica (SII) e índice da resposta inflamatória sistêmica (SIRI), ganharam atenção na avaliação da gravidade e prognóstico da doença coronariana. Esses marcadores são vantajosos porque são de fácil acesso, possuem cálculos simples e são de baixo custo, o que facilita sua aplicação na prática. Além disso, são importantes para detectar indivíduos com alto risco de desenvolver DCV para que seja possível realizar intervenções prévias e obter informações relacionadas ao seu prognóstico (APARECIDA et al., 2024; PENG et al., 2023). Tais índices derivados do Hemograma já foram relacionados com níveis de outros marcadores inflamatórios, como as citocinas, em diferentes estudos e em diferentes doenças (LÓPEZ-ESCOBAR et al., 2021; YETIŞIR et al., 2024).

2.4 Citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias

As citocinas são pequenas proteínas que auxiliam na sinalização celular e na resposta inflamatória. Citocinas anti-inflamatórias que ajudam a regular a resposta imunológica, como a interleucina 10 (IL-10) e a interleucina 4 (IL-4), desempenham papéis importantes em uma gravidez normal e proporcionam equilíbrio no sistema imunológico. Em contrapartida, podemos citar o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 17 (IL-17) como pró-inflamatórias, pois promovem respostas citotóxicas e inflamatórias quando ativadas. Na PE, é esperado que o TNF e a IL-6 estejam com níveis elevados na circulação e nas células trofoblásticas da placenta, enquanto a IL-10 e a IL-4 estejam com seus níveis reduzidos, por serem consumidas. Este desequilíbrio leva à inflamação crônica periférica e placentária, o que contribui para desencadear complicações durante a gravidez e, como consequência, também favorece a disfunção endotelial presente na evolução da doença. Como consequências em longo prazo, essas mulheres podem desenvolver DCV (LAMARCA et al., 2007; MICHALCZYK et al., 2020).

O risco de desenvolver DCV está sendo cada vez mais associado a mulheres com histórico de PE, com um incremento de 10 anos neste risco, o que sugere uma necessidade de monitoramento a longo prazo. Mulheres com hipertensão sustentada após o parto possuem um aumento de duas vezes no risco de desenvolver DCV nos próximos 10-30 anos. Nos distúrbios hipertensivos da gravidez (DHG) observam-se artérias mais rígidas em mulheres que tiveram PE e estas têm um risco 2 a 5 vezes maior de hipertensão ao longo da vida do que mulheres que tiveram gravidezes normotensas (BOKUDA; ICHIHARA, 2023). As complicações cardiovasculares dessas mães devem ser acompanhadas no decorrer dos anos pelo fato da fisiopatologia da PE ser relacionada a lesões e complicações vasculares, bem como às complicações cardiovasculares (AGHILI et al., 2021).

Neste contexto, a avaliação de citocinas pró e anti-inflamatórias surge como uma alternativa potencial de biomarcadores disponíveis. As citocinas T auxiliares do tipo 2 (Th2), como a IL-4, desempenham um papel importante na gravidez, na regulação e no controle da inflamação, levando ao desenvolvimento normal da gestação. A IL-4 é uma glicoproteína de 15 kDa, com propriedades anti-inflamatórias, produzida por linfócitos T CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos.

Atua sobre macrófagos ativados, antagonizando os efeitos das citocinas IL-1, TNF, IL-6 e interleucina- 8 (IL-8). A produção de IL-4, geralmente, é aumentada na interface feto-materna durante a gravidez (DE OLIVEIRA et al., 2011; MORA-PALAZUELOS et al., 2022).

A IL-6 é expressa por diferentes tipos de células, como leucócitos, células endoteliais e fibroblastos, durante a infecção, dano tecidual ou inflamação. Ela atua ligando-se ao receptor IL-6 (IL-6R), que é composto de subunidades IL-6R- α e glicoproteína 130. Esse complexo ativa vias intracelulares, levando à produção de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa, à ativação leucocitária e ao reparo tecidual. Ela também influencia a diferenciação e a função de subconjuntos de células T auxiliares (Th), contribuindo para a regulação de respostas imunes adaptativas durante infecções. Também é essencial para a implantação do embrião e placentação, possuindo múltiplas funções, como promover respostas inflamatórias e suprimir a expressão de TNF. (AL-QAHTANI; ALHAMLAN; AL-QAHTANI, 2024).

Como uma citocina imunossupressora essencial, a IL-10 é secretada principalmente por células Th2, macrófagos, células NK, granulócitos, células dendríticas e por células B estimuladas por autoantígenos. A IL-10 desempenha três papéis benéficos importantes na gravidez normal, como uma das principais citocinas na resposta celular Th2: promove a placentação bem-sucedida, controla a inflamação e regula a função vascular. A deficiência relativa de IL-10 contribui para o desenvolvimento de PE por essas vias. A IL-10 desempenha papéis importantes na invasão, diferenciação e proliferação do trofoblasto, regulando a atividade vascular e as interações endovasculares na interface materno-fetal. Os níveis placentários de IL-10 são influenciados de forma gestacional-dependente, com os valores mais elevados encontrados no início da gestação, seguidos por uma diminuição gradual até o termo. Os efeitos anti-inflamatórios da IL-10 são alcançados por meio da inibição da liberação e translocação de fator nuclear κ B (NF κ B). Ao inibir a ligação de NF κ B, a IL-10 impede a síntese e secreção de várias citocinas, como TNF, IL-1 β , IL-6 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos. A IL-10, além de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, também reduz a inflamação ao estimular a diferenciação e proliferação de linfócitos T reguladores (*Tregs*), com subsequente aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-5, IL-10 e

TGF- β). Como a IL-10 favorece um fenótipo Th2 em detrimento do Th1, a deficiência de IL-10 leva a uma resposta predominantemente Th1/Th17 (CUBRO et al., 2018; KALKUNTE et al., 2011).

O TNF é uma citocina pró-inflamatória gerada por uma variedade de células, incluindo células NK, monócitos/macrófagos e trofoblastos. Esta citocina desencadeia a apoptose e interrompe a integridade dos vasos endoteliais, o que é central para a ativação endotelial sistêmica. Essas séries de eventos contribuem para o distúrbio endotelial e sinais e sintomas típicos da pré-eclâmpsia, juntamente com estresse sanguíneo excessivo e proteinúria. O envolvimento do TNF nesses mecanismos ressalta a característica fundamental da disfunção endotelial na fisiopatologia da PE. Nesta patologia, a expressão anormal e prolongada do TNF pode ocorrer dentro da placenta e, em conjunto com níveis elevados de IL-1, são responsáveis por causar modificações estruturais e funcionais nas células endoteliais que levam ao estresse oxidativo e aumento da disfunção endotelial. A superexpressão do TNF é uma questão-chave na fisiopatologia da PE e destaca a importância da informação sobre o complexo processo inflamatório. Além disso, o TNF estimula a produção de IL-10, o que diminui a atividade inflamatória (JAVANDOUST GHAREHBAGH; SOLTANI-ZANGBAR; YOUSEFZADEH, 2024; LAU et al., 2013; YANG et al., 2023a).

O fator de crescimento transformador beta (TGF- β) é uma citocina multifuncional com diversas funções regulatórias. Pode estimular o desenvolvimento de células imunes Th1. Ao mesmo tempo, controla a rede de citocinas e mantém a tolerância imunológica materna. Na interface materno-fetal do estroma decidual, os macrófagos e as células T são responsáveis pela produção do TGF- β , que está localizado principalmente nessa área. Essa citocina exerce uma função reguladora significativa por meio da inibição potente da invasividade do trofoblasto. O TGF- β realiza essa regulação induzindo inibidores teciduais de proteases da matriz que previnem a quebra da matriz extracelular e promovendo maior adesão dos trofoblastos às proteínas da matriz. Esses efeitos mistos ajudam a manter o delicado equilíbrio entre a invasão e a adesão do trofoblasto, o que é essencial para uma

gravidez bem-sucedida (JAVANDOUST GHAREHBAGH; SOLTANI-ZANGBAR; YOUSEFZADEH, 2024; YANG et al., 2023a).

2.5 Citocinas pró-inflamatórias e doença cardiovascular aterosclerótica

As doenças cardiovasculares (DCVs) são um grupo de distúrbios do coração e dos vasos sanguíneos que compõem um conjunto de doenças heterogêneas cuja causa pressuposta de desenvolvimento é, na maioria das vezes, a aterosclerose. As DCVs são doenças crônicas que evoluem gradualmente e que permanecem assintomáticas ao longo da vida. A aterosclerose está bem estabelecida como a principal causa de DCVs e doenças vasculares relacionadas, como por exemplo, a doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP), acidentes vasculares cerebrais (AVC), doença aterosclerótica aórtica e, dentro do contexto do presente trabalho, a pré-eclâmpsia. No geral, as DCVAs são as principais causa de morte em todo o mundo (FRAK et al., 2022; TASOULI-DRAKOU et al., 2025).

A aterosclerose, anteriormente considerada uma doença de armazenamento de lipídios, passou a ser classificada como uma doença inflamatória crônica. O novo conceito a define como uma condição inflamatória multifatorial e dinâmica, marcada por uma apresentação extremamente variável e imprevisível. Essa doença pode manifestar-se de diferentes formas, desde uma oclusão arterial aterotrombótica súbita até uma placa aterosclerótica discreta e estável, ou mesmo em processo de regressão (GUSEV; SARAPULTSEV, 2023; HANNA RACHED et al., 2024; KHALAF et al., 2025; TASOULI-DRAKOU et al., 2025). É a principal causa de eventos cardiovasculares agudos, incluindo angina instável, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, que possuem a PE como um dos fatores de risco. Pode ser desencadeada principalmente em resposta a elementos endogenamente modificados, especialmente lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox), que estimulam as respostas imunes inata e adaptativa. O acúmulo intracelular de colesterol é o gatilho para a resposta do inflamossomo, levando à produção de mediadores inflamatórios, como por exemplo, as citocinas (GUI; ZHENG; CAO, 2022; PEDRO-BOTET; CLIMENT; BENAIGES, 2020). Caracteriza-se por placas intimaes irregulares (ateromas) que avançam no lúmen das artérias de médio e grosso calibre. As placas contêm lipídeos, células inflamatórias, células musculares

lisas e tecido conjuntivo. Os fatores de risco são dislipidemia, diabetes, tabagismo, história familiar, estilo de vida sedentário, obesidade e hipertensão, encontrada em mulheres com PE. Os sintomas surgem quando o crescimento ou a ruptura da placa reduz ou obstrui o fluxo sanguíneo; esses sintomas variam de acordo com a artéria afetada. O diagnóstico é clínico e confirmado por angiografia, ultrassonografia ou outros métodos de imagem. Adicionalmente, alguns testes laboratoriais, como a determinação do perfil lipídico, podem contribuir com o diagnóstico complementar. O tratamento abrange modificação de dieta, estilo de vida e fatores de risco, atividade física, fármacos antiplaquetários e antiaterogênicos (AJOOLABADY et al., 2024; THANASSOULIS; AZIZ, 2022).

Em condições normais, a concentração de lipoproteína de baixa densidade (LDL) tanto no plasma quanto no meio intracelular é equilibrada, mas quando esse equilíbrio é perturbado, o LDL entra no espaço endotelial por endocitose. A alta afinidade do LDL pelos proteoglicanos leva ao seu acúmulo desproporcional e desencadeia a oxidação das partículas de LDL por ROS e geram a forma oxidada do LDL. A LDL-ox e a apolipoproteína B (ApoB) atuam como ligantes para receptores *scavenger* (SR) e facilitam a entrada de macrófagos responsáveis pela eliminação dessas moléculas em excesso na camada íntima do vaso. Além de formar LDL-ox, os subprodutos da atividade das ROS induzem uma resposta inflamatória e reduzem a atividade da IL-10 nos macrófagos. Nesse processo, observa-se também um aumento da ativação das células endoteliais (CE) e das células musculares lisas (CML), tendo como consequência aumento da expressão das moléculas de adesão leucocitária VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular-1) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) bem como a atração de macrófagos e linfócitos. Enquanto os macrófagos internalizam o LDL-ox para formar células espumosas, eles também atuam como antígenos para as células T, aumentando ainda mais a liberação de citocinas pró-inflamatórias que recrutará mais macrófagos, que internalizarão mais LDL-ox e formarão mais células espumosas (Figura 02). As células espumosas desempenham um papel importante em todos os estágios do desenvolvimento da lesão aterosclerótica, desde as lesões iniciais até as placas avançadas (AJOOLABADY et al., 2024; CHISTIYAKOV et al., 2017; GAGGINI; GORINI; VASSALLE, 2023).

Geralmente, os macrófagos servem como um regulador importante do metabolismo das lipoproteínas plasmáticas. Essas células expressam uma variedade de receptores *scavengers* (SR), como SR-A1, CD36 e receptor-1 de LDL-ox semelhante à lectina (LOX-1) com afinidade para LDL-ox. A expressão elevada de LOX-1 leva ao aumento da captação de lipídios pelos macrófagos e estes estímulos localizados fazem com que os macrófagos se diferenciem em dois subtipos primários; macrófagos M1 e M2. A polarização de macrófago para o subtipo M1, normalmente é induzida pelas células T e células NK. Esse subtipo de macrófagos possui certas características, como uma alta expressão de citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, TNF; aumento da expressão de receptores *Toll-like* (TLRs) bem como aumento no nível de expressão dos fatores de transcrição dos tipos: fatores indutíveis por hipóxia 1 (HIF-1), NF- κ B e proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT) (AJOOLABADY et al., 2024; CHISTIYAKOV et al., 2017; GUSEV; SARAPULTSEV, 2023; KHALAF et al., 2025).

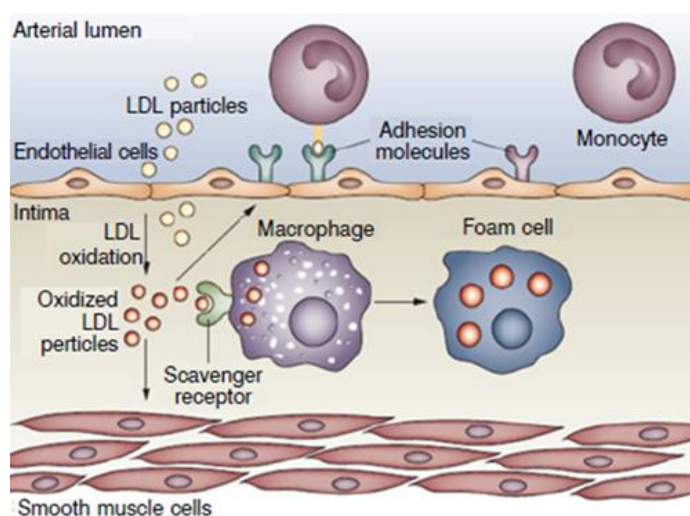


Figura 02: Formação das células espumosas. Uma vez na camada íntima das artérias, os monócitos maturam-se em macrófagos. Estes, por apresentarem expressão de receptores *scavenger* como o LOX-1, permitem a internalização excessiva de lipídios modificados, principalmente a LDL-ox. O acúmulo de ésteres de colesterol no citoplasma faz com que os macrófagos se transformem em células espumosas. **Tradução dos termos em inglês:** *Arterial lumen* = Lúmen arterial, *LDL particles* = Partículas de LDL, *Endothelial cells* = Células endoteliais, *Intima* = Íntima, *LDL oxidation* = LDL oxidados, *Oxidized LDL particles* = Partículas de LDL oxidados, *Scavenger receptor* = Receptor *scavenger*, *Smooth muscle cells* = Células musculares lisas, *Macrophage* = Macrófago, *Adhesion molecules* = Moléculas de adesão, *Foam cells* = Células espumosas, *Monocyte* = Monócito (HANNA RACHED et al., 2024).

Em alguns casos, as células M1 também podem ativar o inflamossoma que contém o receptor do tipo NLRP3 - receptor composto por três partes: 1) um domínio de pirina (PYD) no grupo amino terminal, 2) um domínio de ligação e oligomerização de nucleotídeos (NACHT) e 3) um domínio de repetição rico em leucina (LRR) no grupo carboxílico terminal - que está associado ao estresse celular pró-inflamatório. Já a polarização para o subtipo M2, pode ser induzida pela IL-4. O subtipo M2 produz citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF, contribuindo para a desestabilização da placa, mas, além dessas citocinas pró-inflamatórias, podem secretar quantidades significativas de IL-10, que é um inibidor de IL-1 e um fator antiaterogênico, demonstrando assim como suas funções podem ser ambíguas, especialmente na deficiência de células *Treg*. As citocinas provenientes da diferenciação dos macrófagos, conforme mencionado anteriormente, foram objetos de estudo do presente trabalho (AJOOLABADY et al., 2024; CHISTIYAKOV et al., 2017; GUSEV; SARAPULTSEV, 2023; KHALAF et al., 2025).

É importante ressaltar que embora a hiperlipidemia estimule a aterogênese, fornecendo mais lipídeos para a formação de células espumosas, alguns mediadores inflamatórios aumentam a oxidação lipídica, tais como o TNF e IL-6. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que exhibe propriedades pró- e anti-inflamatórias, dependendo do tipo de célula-alvo. O aumento da IL-6 na aterosclerose resulta em efeitos em várias células envolvidas no processamento de lipídeos e na formação de placa, tais como a ativação de CE, a proliferação celular de músculo liso, e o acúmulo de lipídeos de macrófagos (CASTRO et al., 2022).

A formação da estria gordurosa acontece após os macrófagos se multiplicarem e liberarem vários fatores de crescimento e citocinas, amplificando e sustentando os sinais pró-inflamatórios dentro da camada íntima. A presença de numerosos macrófagos transformados em células espumosas na íntima vascular caracteriza essa estria gordurosa. Elas são consideradas como lesões precursoras da placa de ateroma e, nesse estágio, podem ser reversíveis e não causar repercussões clínicas (Figura 03) (GUSEV; SARAPULTSEV, 2023; HANNA RACHED et al., 2024).

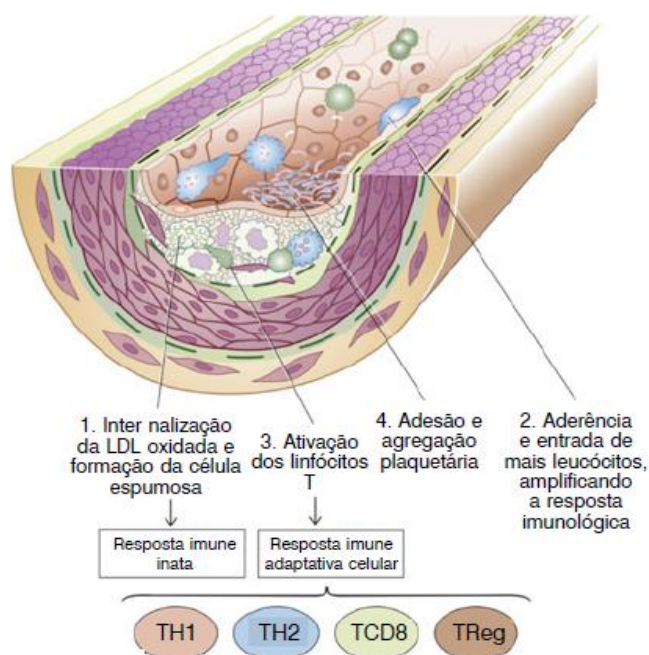


Figura 03: Fases de desenvolvimento da estria gordurosa. Th1: linfócito T auxiliares tipo 1, Th2: linfócito T auxiliares tipo 2, TCD8: linfócito T CD8, *Treg*: linfócito T reguladores (HANNA RACHED et al., 2024). Adaptada.

As ações de fagocitose e de liberação de citocinas exercidas por estes macrófagos são componentes da resposta imunológica inata, principal mecanismo imunológico para a formação da placa aterosclerótica. No entanto, a resposta imune adaptativa também contribui para a aterogênese. Apesar de ser a minoria, linfócitos T também estão presentes na placa aterosclerótica. Células dendríticas teciduais ou os próprios macrófagos provenientes da circulação funcionam como células apresentadoras de antígenos para os linfócitos T. Os antígenos apresentados são bastante variáveis, como, por exemplo, porções de lipoproteínas e agentes infecciosos. As células Th1 são o subtipo predominante de CD4 em placas ateroscleróticas e induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como já mencionado (TNF). Depois de Th1, as células Th2 representam o segundo subtipo celular mais abundante dentro das placas ateroscleróticas. A diferenciação dos timócitos em células Th2 é desencadeada por quantidades excessivas de IL-4, já em relação ao subtipo de célula Th17, sua diferenciação é alcançada sob ação de TGF- β e IL-6. A polarização de Th17 ocorre por reversão após *Tregs* perderem seus efeitos imunossupressores e a via direta envolve a presença de uma infinidade de citocinas pró-inflamatórias. Pela via direta, é ativada várias vias de sinalização, uma delas é

através do NF- κ B que culmina na produção de TNF e IL-6 (AJOOLABADY et al., 2024; HANNA RACHED et al., 2024; KHALAF et al., 2025).

As células espumosas caracterizam a estria gordurosa, enquanto a deposição de tecido fibroso define as lesões ateroscleróticas complexas. Macrófagos e linfócitos T infiltram essas lesões, localizando-se principalmente na borda do ateroma, onde a atividade inflamatória é mais intensa e ocorre o crescimento da placa. Na fase de progressão da placa, as CML desempenham um papel fundamental, sintetizando a matriz extracelular e migrando da túnica média para a íntima em resposta ao fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), secretado por macrófagos ativados e CE. Também se observa, nessa fase a formação de matriz extracelular, além da mineralização (calcificação) da placa. Outro processo importante para a progressão da aterogênese é a formação de novos vasos sanguíneos a partir do *vasa vasorum* – a neovascularização – que contribui para a progressão da placa aterosclerótica ao facilitar a entrada de leucócitos nas placas previamente estabelecidas, mediada pela hiperexpressão de VCAM-1, e ao fornecer nutrientes às regiões centrais da placa, mais distantes da luz vascular original. Além disso, esses neovasos, sendo pequenos e frágeis, favorecem a ocorrência de hemorragia intraplaca e trombose local (Figura 04) (HANNA RACHED et al., 2024). Os mecanismos elencados demonstram uma possível interrelação com a PE, portanto a análise do RCV, do perfil lipídico, de citocinas e de parâmetros hematológicos poderia contribuir para a avaliação de mulheres que tiveram PE a médio e longo prazo.

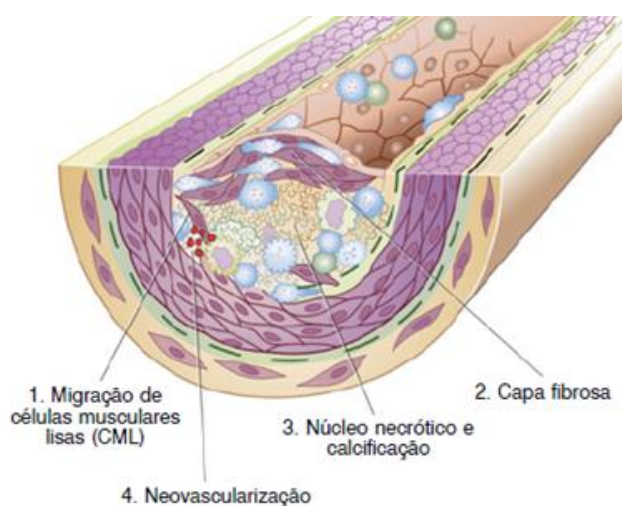


Figura 04: Fase de progressão para placa complexa (HANNA RACHED et al., 2024).

Já é de conhecimento que a reação inflamatória no sistema cardiovascular demonstrou ser importante para a incidência de distúrbios cardiovasculares futuros, desta forma, manter o perfil lipídico dentro dos níveis aceitáveis é essencial para prevenir tais distúrbios que podem causar DCV e SM. Mudanças na rotina e acompanhamento das mulheres que tem histórico de PE e que, possivelmente, podem desenvolver DCV e SM, poderiam contribuir para uma vida mais saudável a longo prazo. Uma alternativa viável para auxiliar nesse critério seria implementar na rotina dessas mulheres, após o parto com histórico de PE, a estratificação do RCV para melhor avaliar intervenções futuras, tanto preventiva quanto corretiva, tendo em vista que essa estratificação permitiria um acompanhamento a longo prazo.

2.6 Estratificação do risco cardiovascular

É notório que as DCVs são, presentemente, a principal causa de morte entre homens e mulheres no mundo. Mas, mesmo que alguns fatores de RCV para o desenvolvimento dessas doenças já se apresentem em mulheres mais jovens, estas, desenvolvem as DCVs em média 10 a 15 anos mais tarde do que os homens. Esse fato dá uma oportunidade para abordar os fatores de RCV em idades mais precoces, diminuindo assim a probabilidade de desenvolver DCVs, como uma maneira de intervenção. Dentre esses fatores de RCV, pode-se citar a hipertensão crônica bem como, outras complicações do distúrbio hipertensivo da gravidez, como hipertensão gestacional e PE. Além disso, pode-se acrescentar que tais mulheres apresentam maior risco de apresentar um perfil lipídico adverso após a gravidez do que mulheres com uma gravidez normotensa (BENSCHOP; DUVEKOT; ROETERS VAN LENNEP, 2019; COSTA DE ALMEIDA et al., 2023; ZOET et al., 2015).

Ainda não está totalmente esclarecido se a PE constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento futuro de DCV cardiovasculares ou se representa apenas um marcador precoce em mulheres já predispostas a tais condições. Diversos elementos que aumentam a suscetibilidade à PE também compõem o perfil de risco cardiovascular, como obesidade, alterações metabólicas, dislipidemia, resistência à insulina, resposta inflamatória exacerbada, estados de hipercoagulabilidade e disfunção endotelial. Outra hipótese sugere que o organismo não se recupere integralmente das lesões vasculares, endoteliais e metabólicas ocasionadas pela PE, o que poderia favorecer a ocorrência de eventos

cardiovasculares ao longo da vida. Nesse contexto, destaca-se que a deposição de lipídios nas paredes das artérias espirais é mais frequentemente observada em gestações complicadas por PE do que em gestações normais, fenômeno que remete aos estágios iniciais da aterosclerose (WU et al., 2017).

É possível que os aspectos envolvidos entre as fisiopatologias da PE e da DCV possuam uma via em comum, mas estes ainda não estão totalmente esclarecidos e, diante disso, diversas teorias sobre o tema são debatidas. Uma delas seria pensar que a PE e a aterosclerose compartilham fatores de risco semelhantes, como por exemplo: hipertensão, obesidade e inflamação. De acordo com essa alternativa, a PE poderia contribuir para a identificação precoce de mulheres com alto risco de desenvolver DCV. Outra possibilidade seria a ocorrência de fatores de risco adicionais durante a gestação complicada pela PE, como diabetes gestacional e obesidade e, desta forma, o risco poderia ser induzido de forma independente pela gravidez ou, de forma complementar, poderia ter uma combinação desses fatores (DINIZ; PAES; DINIZ, 2020; ZOET et al., 2015). Nesse contexto, estudos indicam que o aumento do risco de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e mortalidade por DCV é mais pronunciado durante os primeiros 10 anos após uma gestação afetada pela PE, quando comparado à década subsequente (WU et al., 2017).

As complicações que surgem durante a gravidez e no período pós-gestacional podem contribuir para o risco aumentado de DCV. O posicionamento de 2018 do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana de Cardiologia (*American College of Cardiology e American Heart Association*) endossa o acompanhamento de mulheres com histórico de PE e suas comorbidades, bem como recomenda a prescrição de estatinas para tais, mesmo que sejam assintomáticas (GRUNDY et al., 2019). A Sociedade Internacional para o Estudo da Hipertensão na Gravidez (ISSHP - *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) também reconhece o aumento do RCV após PE e recomenda seguimento clínico em longo prazo (BROWN et al., 2018). A Sociedade Brasileira de Cardiologia em sua última diretriz sobre a prevenção de DCV incluiu a história de PE como condição de risco aumentado para DCV e recomenda uma abordagem individualizada e vigilância prolongada das mulheres afetadas por essa

doença (PRÉCOMA et al., 2019). Uma ferramenta útil para estimar o risco de desenvolver DCV é o cálculo dessa probabilidade potencial através de escores que fazem uma estimativa do desenvolvimento de tal doença em 10 anos. Os escores de risco de *Framingham* é um método que avalia esse risco de acordo com a presença ou não de certos fatores. Trata-se de uma escala que busca estimar o risco de um evento cardiovascular a partir de algumas variáveis que estão apresentadas em tabelas já preconizadas (HASSDENTEUFEL et al., 2023; HONIGBERG et al., 2019).

O principal fator de risco relevante para o desenvolvimento da DCV é a dislipidemia, associado a outras características como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus e antecedentes familiares. Como alteração dislipidêmica principal, a ser avaliada associada ao sobrepeso e à obesidade, destaca-se o aumento (leve a moderado) da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), sendo estes fatores de risco importantes para a aterosclerose. O primeiro passo na estratificação do risco cardíaco é a identificação de manifestações clínicas da doença aterosclerótica, como inchaço nas pernas e dor ao caminhar, falta de ar aos mínimos esforços e dor no peito, ou de riscos associados, tal qual a presença de diabetes mellitus e o tabagismo (Tabela 01) (BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA., 2010; MORES; FERNANDA; SALLA, 2010).

Tabela 01: *Framingham*: pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critérios avaliados: Diabetes e tabagismo.

| Diabetes | Pontos | Tabagismo | Pontos |
|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| Não | 0 | Não | 0 |
| Sim | 4 | Sim | 2 |

Fonte: Autoria própria.

Utilizando variáveis simples, clínicas e laboratoriais, é possível estratificar o RCV como a probabilidade de ocorrer um evento coronariano maior (infarto,

acidente vascular encefálico e trombose) em 10 anos. Desta forma, são atribuídos pontos à pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (Tabela 02), aos níveis de LDL-colesterol e HDL-colesterol (Tabela 03) e à idade (Tabela 04) (BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA., 2010; MORES; FERNANDA; SALLA, 2010).

Tabela 02: *Framingham*: pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critério avaliado: Pressão arterial.

| Pressão Arterial (PA) | | | | | |
|------------------------------|------------------|--------------|-------------------|--------------|-----------------|
| ↓ | Sistólica | | Diastólica | | |
| | < 80 | 80-84 | 85-89 | 90-99 | > 100 |
| < 120 | - 3 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 120-129 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 130-139 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 140-159 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| ≥ 160 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

Fonte: Autoria própria.

Tabela 03: *Framingham*: pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critérios avaliados: HDL-Colesterol e LDL-Colesterol.

| HDL- Colesterol | | LDL- Colesterol | |
|------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| mg/dL | Pontos | mg/dL | Pontos |
| < 35 | 5 | < 100 | - 2 |
| 35-44 | 2 | 100-129 | 0 |
| 45-49 | 1 | 130-159 | 0 |
| 50-59 | 0 | 160-189 | 2 |
| ≥ 60 | - 2 | ≥ 190 | 2 |

Fonte: Autoria própria.

Tabela 04: *Framingham*: pontuação para projeção de risco em 10 anos para desenvolver DCV. Critério avaliado: Idade.

| Idade | Pontos |
|--------------|---------------|
| 30-34 | - 9 |
| 35-39 | - 4 |
| 40-44 | 0 |
| 45-49 | 3 |
| 50-54 | 6 |
| 55-59 | 7 |
| 60-64 | 8 |
| 65-69 | 8 |
| 70-74 | 8 |

Fonte: Autoria própria.

A estimativa da probabilidade de ocorrência de DCV resulta do somatório do risco de cada um dos fatores citados anteriormente, além da potencialização causada por sinergismos entre alguns desses fatores (Tabela 05) (BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA., 2010; MORES; FERNANDA; SALLA, 2010).

Tabela 05: Escore de risco da doença cardiovascular em 10 anos

| Total de Pontos | Risco de DCV 10 anos (%) |
|------------------------|---------------------------------|
| ≤ - 2 | 1 |
| - 1 | 2 |
| 0 | 2 |
| 1 | 2 |
| 2 | 3 |
| 3 | 3 |
| 4 | 4 |
| 5 | 5 |
| 6 | 6 |
| 7 | 7 |
| 8 | 8 |
| 9 | 9 |
| 10 | 11 |
| 11 | 13 |
| 12 | 15 |
| 13 | 17 |
| 14 | 20 |
| 15 | 24 |
| 16 | 27 |
| ≥ 17 | ≥ 32 |

Fonte: Autoria própria.

Após o cálculo dos pontos, é possível obter o risco estimado de desenvolver DCV em dez anos e cada mulher pode obter um grau de classificação de risco cardiovascular como demonstrado na tabela 06 (BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA., 2010; MORES; FERNANDA; SALLA, 2010).

Tabela 06: Grau de risco cardiovascular estimado em 10 anos

| Grau de risco cardiovascular | Risco em 10 anos |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Baixo | <10 % |
| Intermediário | 10-20 % |
| Alto | >20 % |

Fonte: Autoria própria.

A utilização de escores de RCV permite classificar mulheres quanto ao seu grau de risco (%) e ações futuras podem ser mais eficazes e abrangentes para intervenções mais precoces, como diretrizes para mudança do estilo de vida e uso de medicamentos com o alvo de atingir as metas estabelecidas para o controle das DCV em mulheres (COSTA DE ALMEIDA et al., 2023). Por fim, para a avaliação do RCV em anos, após a ocorrência de PE, uma combinação de análises que incluam parâmetros clínicos e laboratoriais seria útil a curto, médio e longo prazo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de citocinas, os índices derivados do Hemograma, e os escores de risco cardiovascular em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia, comparando-as a um grupo de mulheres sem histórico de pré-eclâmpsia 6 a 15 anos após a gestação.

3.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar parâmetros regulares do Hemograma: hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (VCM) amplitude de distribuição das hemácias (RDW), global de leucócitos (WBC), contagem de plaquetas (PLT) e volume plaquetário médio (VPM) em mulheres com e sem histórico de pré-eclâmpsia;

b) Investigar a associação dos índices Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL), Razão Neutrófilo-Linfócito derivada (dRNL), Razão Monócitos-Linfócitos (RML), Razão Plaquetas-Linfócitos (RPL), Índice de Inflamação Imunológica Sistêmica (SII) e Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRI) com o histórico de pré-eclâmpsia;

c) Avaliar os níveis das citocinas interleucina 4 (IL-4), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e fator de necrose tumoral (TNF) em mulheres com e sem histórico de pré-eclâmpsia;

d) Correlacionar os resultados encontrados para os índices derivados do Hemograma com os níveis plasmáticos das citocinas avaliadas;

e) Avaliar os resultados dos níveis plasmáticos de citocinas em função dos escores de risco cardiovascular.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Delineamento experimental

O estudo PERLA-BRASIL caracteriza-se como uma coorte ambispectiva (combina características de estudos de coorte prospectivos e retrospectivos), uma vez que a exposição (pré-eclâmpsia) foi identificada retrospectivamente, enquanto os dados clínicos, laboratoriais e inflamatórios foram coletados prospectivamente, entre 6 e 15 anos após o evento gestacional.

O histórico de PE foi identificado retrospectivamente por meio da análise de registros médicos e cartão de pré-natal de mulheres que engravidaram entre 2008 e 2017. A coleta dos desfechos e mediadores foi realizada de forma prospectiva, com coleta primária de dados entre 2022 e 2023.

Essa abordagem híbrida de um estudo observacional que combina elementos de estudos retrospectivos e prospectivos, possibilitou investigar fatores de risco ocorridos no passado, bem como acompanhar, em tempo real, os desfechos clínicos relacionados. Foram incluídas 205 mulheres, das quais 103 apresentavam histórico de PE (grupo MP) e 102 não apresentavam histórico da doença (grupo MN), pareadas por idade e intervalo decorrido desde a gestação. A amostra foi obtida por conveniência, com recrutamento realizado a partir de contatos institucionais, redes sociais e bases de dados previamente existentes. O delineamento do estudo está ilustrado na Figura 05.



Figura 05: Delineamento do estudo. Autoria própria.

4.2 Aspectos éticos

O presente projeto fez parte de uma pesquisa centralizadora nomeada estudo PERLA-BRASIL, sob coordenação da professora Patrícia Nessler Alpoim, que foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), CAAE: 54887721.0.0000.5149, parecer nº 5.216.461 conforme ANEXO A. Os termos de consentimento livre e esclarecido - TCLE do projeto PERLA-BRASIL, de mulheres com e sem histórico de PE (ANEXOS B e C, respectivamente) foram disponibilizados para assinatura de todas as participantes do estudo. Aquelas que estavam de acordo em participar assinaram o TCLE, bem como responderam a uma ficha de anamnese (ANEXO D).

4.3 Casuística

Entre os anos de 2022 e 2023, foram convidadas para participar do estudo PERLA-BRASIL, mulheres que tiveram PE e mulheres que tiveram gestações normotensas e sem complicações entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017. O processo de recrutamento das participantes ocorreu em diferentes etapas, envolvendo múltiplas estratégias para garantir a abrangência da amostra (Figura 06). Inicialmente, o alvo foram mulheres previamente incluídas em um estudo conduzido pelo grupo de pesquisa da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAFAR/UFMG) entre 2008 e 2011. Nessa fase, foram contatadas 229 mulheres utilizando ligações telefônicas, envio de cartas e busca em redes sociais. Entretanto, dificuldades na localização das participantes e baixa adesão limitaram o número de mulheres efetivamente incluídas.

Com o objetivo de ampliar o recrutamento, realizou-se a análise de 327 prontuários médicos de mulheres com diagnóstico de PE no mesmo período, provenientes do Hospital Júlia Kubitschek. Após a revisão criteriosa dos prontuários e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo, foram identificadas 226 mulheres elegíveis. Tentativas de contato telefônico foram realizadas, porém apenas seis aceitaram participar e compareceram à FAFAR/UFMG para avaliação presencial.

Diante dessas limitações, o recrutamento foi expandido para além das bases de dados hospitalares e do estudo anterior. Novas estratégias de divulgação foram

empregadas, incluindo anúncios em redes sociais (*Instagram*), chamadas em rádio, envio de e-mails institucionais pela UFMG e afixação de cartazes em locais estratégicos. Esses esforços resultaram em 867 manifestações de interesse. Entre essas mulheres, 471 atendiam aos critérios de inclusão definidos pelo estudo, mas somente 127 compareceram presencialmente à FAFAR/UFMG para a realização de exames clínicos e entrevistas.

Foram elegíveis para participação no estudo mulheres que estiveram grávidas no período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017. As candidatas foram contatadas por telefone, inclusive via *WhatsApp*, e convidadas para comparecer ao Laboratório de Bioquímica Clínica da FAFAR/UFMG, onde foram coletados dados clínicos, epidemiológicos e amostras biológicas. Parte dessas participantes integrava um banco de dados pré-existente, proveniente de um estudo sobre PE conduzido pelo grupo de pesquisa da FAFAR/UFMG, vinculado ao doutorado da Profa. Patrícia Nessralla Alpoim. Além disso, mulheres identificadas no banco de dados do Hospital Júlia Kubitschek e por meio de divulgações em redes sociais também foram recrutadas; desse grupo, 218 confirmaram interesse, mas apenas 62 compareceram para avaliação presencial.

| Seleção das participantes | Prontuários do Hospital Júlia Kubitschek | Pesquisas anteriores FAFAR/UFMG | Redes Sociais | E-mail de divulgação da UFMG | Total por grupo | |
|-------------------------------------|--|---------------------------------|---------------|------------------------------|-----------------|-----|
| Recrutamento inicial | 327 | 229 | 218 | 867 | | |
| Atenderam aos critérios de inclusão | 226 | 229 | 156 | 471 | | |
| Compareceram à FAFAR/UFMG | 6 | 10 | 62 | 127 | | |
| Entraram no estudo (MP) | 6 | 7 | 27 | 63 | | 103 |
| Entraram no estudo (MN) | 0 | 3 | 35 | 64 | | 102 |

Legenda: FAFAR: Faculdade de Farmácia, UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais, MP: Mulheres com histórico de pré-eclâmpsia, MN: Mulheres sem histórico de pré-eclâmpsia.

Figura 06: Processo de recrutamento e seleção das participantes. **Fonte:** Dados da pesquisa.

A categorização das participantes quanto ao histórico gestacional foi realizada a partir da análise detalhada de prontuários médicos, cartões de pré-natal e registros dos bancos de dados utilizados. Sempre que necessário, informações complementares foram confirmadas por meio da análise de exames laboratoriais, laudos médicos e demais documentos da época da gestação fornecidos pelas próprias participantes (cartão de pré-natal, documentos médicos ou por meio da

análise de prontuários). As mulheres selecionadas foram encaminhadas para avaliação clínica e coleta de amostras biológicas na FAFAR-UFMG.

4.3.1 Critérios de inclusão

Mulheres que engravidaram entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017 e tinham mais de 18 anos no momento da gravidez.

4.3.1.1. Grupo com histórico de PE

Este grupo incluiu mulheres com histórico de PE com critérios de gravidade. A definição de PE foi baseada no boletim do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) de 2019: o mínimo de dois episódios de PAS/PAD \geq 140/90 mmHg (com 2 horas de intervalo entre as medições), sendo complementado por evidências de danos sistêmicos, como:

- Proteinúria superior a 0,3g/L em urina de 24 horas e/ou maior que uma cruz (+) em amostras isoladas de urina, pelo método semi-quantitativo de fita e/ou;
- Trombocitopenia (plaquetas $<150.000/\mu\text{L}$);
- Elevação das enzimas hepáticas;
- Injúria ou insuficiência renal;
- Edema pulmonar;
- Sintomas clínicos (edema, cefaleia irresponsiva a medicamentos, distúrbios visuais, dor abdominal, náuseas e vômitos).

Apenas mulheres que preencheram os critérios de gravidade da PE foram incluídas e todos os dados foram coletados a partir de registros pré-natais, e o diagnóstico foi confirmado com base nos critérios do ACOG. As mulheres que não apresentaram o cartão pré-natal e/ou nenhum resumo de alta não foram incluídas no estudo.

4.3.1.2. Grupo sem histórico de PE

O grupo sem histórico de PE incluiu mulheres com PA $< 120/80$ mmHg durante a(s) gestação(ões), sem qualquer suspeita de PE, hipertensão gestacional, hipertensão crônica ou outro pré-natal de alto risco. Todos os dados foram coletados dos registros pré-natais, e a ausência de diagnóstico foi confirmada pelos

pesquisadores. Mulheres que não apresentaram cartão pré-natal e/ou nenhum resumo de alta não foram incluídas neste estudo.

4.3.2 Critérios de exclusão

As mulheres com doenças intercorrentes como distúrbios da coagulação, doenças autoimunes, hepáticas, hipertensão crônica e câncer diagnosticadas anteriormente ao evento da PE não foram incluídas no estudo.

4.4 Tamanho Amostral

O tamanho amostral foi estimado a partir das variâncias da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e dos níveis de LDL, obtidas no banco de dados do projeto PERLA-BRASIL, por se tratarem das principais variáveis associadas ao risco cardiovascular, conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (PRÉCOMA et al., 2019). Entre os cálculos realizados, a variância do LDL determinou o maior tamanho amostral, estimando-se 176 participantes (88 por grupo), considerando um poder estatístico de 99% e nível de significância de 5%. Todos os outros cálculos de valores estimados foram inferiores ao número efetivamente incluído no estudo, que totalizou 205 participantes (MN = 102; MP = 103), garantindo maior robustez e confiabilidade às análises conduzidas. Os resultados estão descritos na tabela 07.

Tabela 07: Cálculo do tamanho amostral para PAS, PAD, PAM, LDL e circunferência da cintura.

| Variável | Tamanho por grupo | Tamanho amostral total |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|
| PAS | 90 | 180 |
| PAD | 79 | 158 |
| PAM | 75 | 150 |
| LDL | 88 | 176 |
| Circunferência da cintura | 88 | 176 |

Legenda: PAS: pressão arterial sistólica (mmHg), PAD: pressão arterial diastólica (mmHg), PAM: pressão arterial média (mmHg), LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade (mg/dL). Circunferência da cintura (cm).

4.5 Avaliação clínica e coleta de dados sociodemográficos

As participantes foram avaliadas presencialmente em visitas clínicas realizadas entre 2022 e 2023. Nessas ocasiões, foi aplicada uma ficha de anamnese estruturada para coleta de variáveis sociodemográficas, clínicas, obstétricas e relacionadas ao estilo de vida. As informações obtidas incluíram idade, cor da pele autorreferida, estado civil, escolaridade, ocupação, renda familiar, tabagismo, prática de atividade física regular, uso atual de medicamentos e antecedentes pessoais e familiares de hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e doenças cardiovasculares. Também foram registradas variáveis obstétricas, como número total de gestações, tempo decorrido desde a gestação indexada e ocorrência de complicações gestacionais.

Todos os procedimentos foram conduzidos por alunos previamente treinados, utilizando equipamentos calibrados e técnicas padronizadas. Foram aferidos: pressão arterial (mmHg), peso corporal (kg), altura (m), índice de massa corporal (IMC, kg/m²), percentual de gordura corporal (%) e circunferências da cintura, abdômen e quadril (cm). O peso e o percentual de gordura foram medidos por meio de uma balança eletrônica de bioimpedância (*Cadence Smart Care BAL200*[®]), com as participantes vestindo roupas leves e sem calçados. A pressão arterial foi aferida utilizando um monitor de pressão arterial de pulso (*Smartpro Q-400 TechLine*[®]), após repouso de 10 minutos na posição sentada. A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela fórmula: $PAM = [(2 PAD) + PAS]/3$.

A altura e as circunferências corporais foram mensuradas com fita métrica, e a relação cintura/quadril (RCQ) foi obtida pela razão entre a circunferência da cintura e a do quadril, ambas em centímetros. O IMC foi calculado dividindo-se o peso corporal pela altura ao quadrado (kg/m²). Esses parâmetros foram utilizados para caracterização clínica das participantes, estratificação do risco cardiovascular e análise de associação com biomarcadores inflamatórios e hematológicos. Todo o processo de coleta e armazenamento dos dados seguiu critérios rigorosos de padronização, garantindo a confidencialidade e a integridade das informações.

As mulheres elegíveis realizaram coleta sanguínea e anamnese detalhada, registradas em ficha clínica específica (Anexo D), contemplando dados relativos às

gestações e condições de saúde atuais. Para o diagnóstico de doenças crônicas como hipertensão arterial crônica (HAC), diabetes mellitus e hipercolesterolemia, considerou-se como critério o uso contínuo de medicamentos prescritos, sendo eles:

- HAC: enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, losartana, captopril, espironolactona e indapamida;
- Diabetes mellitus: metformina de ação prolongada (Glifage[®]);
- Hipercolesterolemia: rosuvastatina, atorvastatina, sinvastatina, ezetimiba e zinpass[®].

A partir da consolidação das informações clínicas, obstétricas e laboratoriais, foi construído um banco de dados robusto para análise epidemiológica e estratificação de risco cardiovascular.

4.6 Amostras biológicas

Foram coletadas amostras de sangue venoso em tubos sem anticoagulante, para obtenção do soro e com anticoagulantes (EDTA, Fluoreto e Citrato de sódio) para obtenção do sangue total e plasma.

Foram coletados, de cada participante, 4,0mL de amostra de sangue venoso em tubos a vácuo sem anticoagulante do Sistema BD *Vacutainer*[®] devidamente identificados. As amostras foram centrifugadas em centrífuga refrigerada *Heraeus Multifuge X1R, ThermoFisher Scientific*[®] a 3.000rpm, por 10min, a 4°C dentro de 2 horas após a coleta de sangue para separação do soro. Posteriormente, foram distribuídas em várias alíquotas que foram estocadas no ultra freezer vertical, modelo CL374.86V (ColdLab Equipamentos para Laboratórios) a -80°C localizado no laboratório de Bioquímica Clínica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

Para as amostras de sangue total e plasma, também foram coletados 4,0mL de sangue venoso para cada tubo. O sangue total em EDTA foi utilizado inicialmente para realização dos Hemogramas, posteriormente as amostras com EDTA, Fluoreto e Citrato foram centrifugadas, alíquotadas e armazenadas nas mesmas condições mencionadas anteriormente. As amostras de plasma foram utilizadas para a quantificação dos níveis de citocinas e também serão utilizadas por outros alunos do projeto PERLA-BRASIL, para posteriores análises de caracterização genética,

imunológica, hemostática, bioquímica e angiogênica de mulheres com e sem histórico de PE.

4.7 Realização dos Hemogramas e cálculo dos índices derivados

Os Hemogramas foram realizados no equipamento automatizado Yumizen H500[®] Horiba[™] no laboratório de Hematologia Clínica da Faculdade de Farmácia da UFMG, seguindo rigorosamente as recomendações do fabricante e aplicando os requisitos de garantia da qualidade, utilizando-se as amostras de sangue total colhidas em anticoagulante EDTA. Os dados obtidos foram analisados e alguns parâmetros serão utilizados para cálculo dos índices inflamatórios.

Os índices derivados do Hemograma foram calculados usando as fórmulas listadas na tabela 08:

Tabela 08: Fórmulas para cálculo dos índices derivados do Hemograma.

| Índices Derivados do Hemograma | Fórmula para cálculo |
|---------------------------------------|---|
| RNL | $\frac{\text{Neutrófilos}}{\text{Linfócitos}}$ |
| dRNL | $\frac{\text{Neutrófilos}}{\text{Global de leucócitos} - \text{Neutrófilos}}$ |
| RML | $\frac{\text{Monócitos}}{\text{Linfócitos}}$ |
| RPL | $\frac{\text{Plaquetas}}{\text{Linfócitos}}$ |
| SII | $\frac{\text{Plaquetas} \times \text{Neutrófilos}}{\text{Linfócitos}}$ |
| SIRI | $\frac{\text{Neutrófilos} \times \text{Monócitos}}{\text{Linfócitos}}$ |

Legenda: RNL (razão neutrófilo/linfócito), dRNL (razão neutrófilo/linfócito derivada), RML (razão monócito/linfócito), RPL (razão plaqueta/ linfócito), SII (índice de inflamação sistêmica), SIRI (índice de resposta inflamatória sistêmica).

O cálculo dos índices derivados do Hemograma considera as contagens absolutas das células em questão por microlitro (μL). Além do cálculo dos índices,

foram utilizados outros parâmetros convencionais do Hemograma (HCT, VCM e RDW; WBC; PLT e VPM) para avaliação dos grupos.

4.8 Dosagem de citocinas

As dosagens das citocinas previstas no presente projeto (IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β e TNF) foram realizadas por meio de kits diagnósticos, seguindo-se rigorosamente as orientações do fabricante, pelo método de ELISA (ensaio imunoenzimático), conforme mostrado na tabela 09.

Tabela 09: Kits empregados na determinação dos níveis plasmáticos de citocinas.

| Citocinas | Kit | Fabricante |
|-------------------------------|---|------------------------------|
| IL-4 | <i>Quantikine[®] ELISA Human IL-4</i> | <i>R&D SYSTEMS</i> |
| IL-6 | <i>Human IL-6 Mini TMB ELISA Development Kit</i> | <i>PEPROTECH[®]</i> |
| IL-10 | <i>Quantikine[®] ELISA Human IL-10</i> | <i>R&D SYSTEMS</i> |
| TGF-β | <i>Human TGF-β1 DuoSet[®] ELISA</i> | <i>R&D SYSTEMS</i> |
| TNF | <i>Human TNF Mini TMB ELISA Development Kit</i> | <i>PEPROTECH[®]</i> |

Legenda: IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10, TNF: fator de necrose tumoral e TGF- β : fator de crescimento transformador beta.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente, a fim de se buscar a associação e as potenciais correlações entre os parâmetros laboratoriais avaliados e o diagnóstico/prognóstico da PE.

4.9 Cálculo dos escores de risco cardiovascular

Para o cálculo dos escores de risco cardiovascular dos grupos das mulheres com e sem histórico de PE, foram usados os dados coletados no momento da inclusão no estudo das fichas de anamnese das voluntárias para a pesquisa, bem como resultados de dosagem do HDL-colesterol e LDL-colesterol, cujas análises foram realizadas pelas alunas do projeto PERLA-BRASIL. Através de uma análise minuciosa das fichas dessas mulheres, além dos resultados das dosagens de HDL e LDL, também foram consultados os seguintes itens: a idade, a PAS, a PAD, se eram fumantes e eram diabéticas.

Os escores de risco cardiovascular foram calculados seguindo o critério estabelecido pelo Ministério da Saúde do Brasil usando as tabelas de 01 a 06, todas mencionadas no subtópico 2.6. No presente trabalho foi utilizada a classificação de risco cardiovascular de *Framingham* para o cálculo do grau de risco em que os grupos MP e MN se distribuiriam ao analisar a porcentagem de desenvolver DCV em 10 anos. Essa classificação seria da seguinte forma: grau baixo (risco menor que 5%), grau intermediário (risco entre 10% e 20%) e grau alto (risco maior que 20%). Nesta avaliação foram utilizadas variáveis com pontuações diferentes, tais como: PAS, PAD, HDL-colesterol, LDL-colesterol, idade, se fumante e se possui diabetes mellitus que são pontuadas no Caderno de Atenção Primária, número 29, do Ministério da Saúde.

Posteriormente, foi feita uma avaliação dos escores calculados para verificar em qual grau de risco tanto as mulheres com e sem histórico se enquadrariam, desta forma tais voluntárias seriam classificadas de acordo com o grau de risco (%) de desenvolverem DCV em 10 anos. Esses dados foram confrontados, por meio de análises estatísticas, com os resultados dos níveis de citocinas e com os índices derivados do Hemograma.

A escolha do escore de *Framingham* se deu por comparabilidade internacional e facilidade de aplicação. O mesmo foi utilizado para fins comparativos e exploratórios na presente pesquisa. Como potenciais limitações o escore não leva em consideração fatores de risco importantes, como ocorrência de PE, histórico familiar de doenças cardiovasculares, sedentarismo, circunferência abdominal ou

etnia, o que poderia interferir até certo ponto na interpretação dos resultados obtidos.

4.10 Análise dos dados

Foi utilizado o software *GraphPadPrism* versão 10.0 para determinação das diferenças entre os grupos e elaboração dos gráficos. As análises estatísticas dos resultados considerou, inicialmente, a distribuição entre parâmetros normais e não normais, utilizando o teste de *Shapiro-Wilk*. Na sequência, o teste t de *student* foi aplicado para a comparação de médias entre dois grupos com distribuição normal e o teste de *Mann-Whitney* para confrontar as medianas dos dados não paramétricos. Para identificação de *outliers* foi aplicado o teste de ROUT(Q=1%). Após a determinação dos *outliers*, nova análise estatística foi realizada para garantir a confiabilidade das diferenças encontradas. As análises de correlação foram feitas pelo teste de *Spearman*, com expressão dos coeficientes de correlação (r). O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população de estudo

No presente estudo, foram avaliadas 103 mulheres com histórico de PE (MP) e 102 mulheres com gravidezes normotensas, sem histórico de PE (MN). A mediana da idade foi de 40,50 anos no grupo MN e de 41,00 anos no grupo MP. Os valores obtidos para o IMC foram significativamente maiores em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia, grupo MP, se comparadas ao grupo MN, com valor de $p=0,0119$. A mediana do número de gestações era igual a 2. Quando analisamos a quantidade de mulheres em função do tempo decorrido entre a gestação e o momento da coleta dos dados, foi observado que 105 participantes possuíam um tempo <10 anos e que 100 possuíam um tempo ≥ 10 anos. Ao verificar o tempo <10 anos entre as mulheres com e sem histórico de PE, observamos: MP= 56 e MN=49 e em relação ao tempo ≥ 10 anos: MP= 47 e MN=53. Quando consideradas as doenças ou condições crônicas presentes no momento da inclusão no estudo, a maioria das mulheres, 32% no grupo MP e 49% no grupo MN, possuía outras condições clínicas que não foram abordadas no presente estudo, por exemplo, hipotireoidismo, ou não apresentavam doenças crônicas, sendo 37 no grupo MP (35,9%) e 28 no grupo MN (27,5%). A dosagem de glicose não diferiu significativamente entre as mulheres com histórico de PE e mulheres com histórico de gravidez normotensa. A mediana dos níveis plasmáticos de creatinina foi diferente nos grupos MP vs. MN, sendo os valores encontrados maiores no grupo com histórico de PE ($p<0,0001$), o que refletiu o resultado encontrado para o ritmo de filtração glomerular calculado (RFG_e), que foi significativamente menor no grupo MP ($p=0,0339$). É importante salientar que, apesar dos resultados encontrados para creatinina e RFG_e no presente estudo, a maioria das mulheres apresentava valores dentro das faixas de referência, ou seja, valores considerados normais. A tabela 10 a seguir mostra os principais parâmetros avaliados e as diferenças encontradas entre os grupos MP e MN.

Tabela 10: Caracterização da população do estudo.

| Parâmetros | Grupo MP n=103 | Grupo MN n=102 | valor de p |
|--|-------------------|-------------------|---------------|
| Idade (anos)* | 41,00 | 40,50 | ns |
| mín e máx | 27,00 – 50,00 | 24,00 – 57,00 | |
| IMC* | 27,37 | 25,13 | 0,0119 |
| mín e máx | 19,22 - 43,27 | 21,74 - 28,91 | |
| Número de gestações* | 2 | 2 | NA |
| mín e máx | 1 - 7 | 1 - 6 | |
| Nº de mulheres com <10 anos entre a gestação e a coleta* | 56 | 49 | NA |
| Nº de mulheres com ≥10 anos entre a a gestação e a coleta* | 47 | 53 | NA |
| Doença/Condição Crônica (n/%) | | | |
| Hipertensão | 28/27,18 | 3/2,94 | NA |
| Diabetes mellitus | 2/1,94 | 2/1,96 | NA |
| Hipercolesterolemia | 3/2,91 | 3/2,94 | NA |
| Outras | 28/27,18 | 28/27,18 | NA |
| Não | 42/40,78 | 35/34,31 | NA |
| Glicemia mg/dL* | 107,0 | 105,0 | ns |
| mín e máx | 81,0 - 185,0 | 69,0 - 150,0 | |
| Creatinina mg/dL* | 0,90 | 0,80 | <0,0001 |
| mín e máx | 0,39 - 3,74 | 0,10 - 1,80 | |
| RFGe mL/min/1,73m²* | 93,66 | 101,40 | 0,0339 |
| mín e máx | 28,30 - 248,36 | 46,95 - 368,88 | |

Legenda: IMC: índice de massa corporal, RFGe: ritmo de filtração glomerular estimado, ns: não significativo; NA: não aplicável. mín = mínimo, máx = máximo. *Valores da Mediana.

5.2 Avaliação dos parâmetros do Hemograma

Dentre os parâmetros tradicionais do Hemograma, o presente estudo avaliou o Hematócrito (HCT), o volume corpuscular médio das hemácias (VCM), a amplitude

de distribuição das hemácias (RDW), a contagem de plaquetas (PLT), o volume plaquetário médio (VPM) e a contagem global de leucócitos (WBC). Tais parâmetros foram selecionados por apresentarem algum grau de relação com os demais marcadores avaliados e com a PE, conforme dados encontrados na literatura. Não foram encontradas diferenças significativas entre as medianas de nenhum dos parâmetros analisados, conforme tabela 11.

Tabela 11: Parâmetros regulares do Hemograma avaliados na população do estudo

| Parâmetros | Grupo MP | Grupo MN | valor de p |
|----------------------------|----------|----------|------------|
| | n=103 | n=102 | |
| HCT (%) | 41,00 | 40,50 | ns |
| VCM (μm^3) | 91,15 | 91,50 | ns |
| RDW-CV (%) | 11,80 | 11,70 | ns |
| PLT ($10^3/\mu\text{L}$) | 267 | 265 | ns |
| VPM (μm^3) | 9,30 | 9,10 | ns |
| WBC ($10^3/\mu\text{L}$) | 6,80 | 6,26 | ns |

Legenda: Valores apresentados em mediana. HCT (%): hematócrito; VCM (μm^3): volume corpuscular médio das hemácias; RDW-CV (%): amplitude de distribuição das hemácias; PLT ($10^3/\mu\text{L}$): plaquetas; VPM (μm^3): volume plaquetário médio; WBC ($10^3/\mu\text{L}$): contagem global de leucócitos; MP: mulheres com histórico de PE; MN: mulheres sem histórico de PE e ns: não significativo.

5.2.1 Avaliação dos índices derivados do Hemograma

Após os cálculos dos índices derivados do Hemograma, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos MP e MN em nenhum dos parâmetros avaliados, conforme pode ser observado na tabela 12.

Tabela 12: Avaliação dos índices derivados do Hemograma nos grupos MP (mulheres com histórico de PE) e MN (mulheres sem histórico de PE).

| Parâmetros | Grupo MP | Grupo MN | valor de p |
|-------------|----------|----------|------------|
| | n=103 | n=102 | |
| RNL | 1,84 | 1,96 | ns |
| RPL | 127,4 | 136,3 | ns |
| RML | 0,22 | 0,22 | ns |
| dRNL | 1,38 | 1,36 | ns |
| SII | 488,5 | 504,4 | ns |
| SIRI | 0,85 | 0,79 | ns |

Legenda: Valores apresentados em mediana. RNL: razão neutrófilo-linfócito, RPL: razão plaquetas-linfócitos, RML: razão monócitos-linfócitos, dRNL: razão neutrófilo-linfócito derivada, SII: índice de inflamação imunológica sistêmica, e SIRI: índice de resposta inflamatória sistêmica.

5.3 Avaliação dos níveis de citocinas

Para a avaliação dos níveis de citocinas, as medidas foram realizadas em 80 mulheres participantes do estudo, selecionadas aleatoriamente, sendo n=40 no grupo MP e n=40 no grupo MN. A necessidade de redução do “n amostral” foi devida a limitação de recursos financeiros para a realização desta etapa do trabalho, porém esse subgrupo selecionado representa o grupo maior seguindo um critério não enviesado, o que contribui para a validade interna das comparações realizadas.

Os níveis plasmáticos de interleucina 4 (IL-4), uma citocina de perfil anti-inflamatório e modulador imunológico, foram significativamente mais elevados no grupo de mulheres sem histórico de PE, gestação normotensa (MN), com mediana de 14,57 pg/mL, em comparação ao grupo com histórico de PE (MP), que apresentou mediana de 14,10 pg/mL. Em contrapartida, os níveis plasmáticos de interleucina 6 (IL-6) e do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) foram significativamente maiores no grupo MP (38,69 pg/mL e 11,92 pg/mL, respectivamente) em relação ao grupo MN (36,08 pg/mL e 7,63 pg/mL,

respectivamente) com valores de $p=0,0331$ e $p<0,0001$ para IL-6 e TGF- β , respectivamente. A interleucina 10 (IL-10), também de caráter anti-inflamatório, apresentou níveis significativamente mais altos no grupo MP vs. MN (0,55 pg/mL vs. 0,48 pg/mL). Por fim, os níveis do fator de necrose tumoral (TNF) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A figura 07 apresenta os resultados obtidos para a avaliação dos níveis de citocinas.

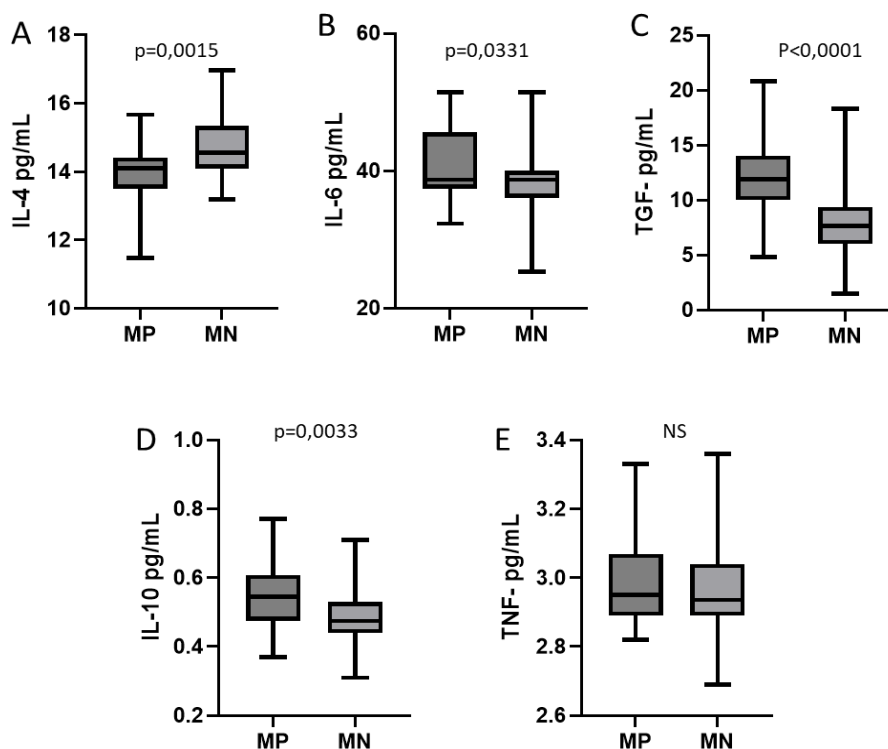


Figura 07: Avaliação dos níveis de citocinas em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia (MP) e mulheres com histórico de gravidez normotensa (MN). Os dados estão apresentados como mediana, mínimo e máximo. IL-4: interleucina 4, IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10, TNF: fator de necrose tumoral; TGF- β : fator de crescimento transformador beta. Valor de $p<0,05$ foi considerado significativo.

5.4 Avaliação dos níveis de citocinas segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo score de *Framingham*.

Neste estudo, foram encontrados escores de risco cardiovascular variando entre 1 e 8, tanto nas mulheres com histórico de PE, quanto naquelas que tiveram gravidez normotensa, sem histórico de PE. Entretanto, a maioria das mulheres de ambos os grupos (MP e MN) apresentaram escore=1. Os demais escores encontrados (2, 3, 6, 7 e 8) foram agrupados para fins de análise estatística entre os grupos. Foi possível observar na tabela 13 que no grupo de mulheres que tiveram

histórico de PE (MP) a IL-10 e a TGF- β tiveram valores de mediana (0,55 e 11,92; respectivamente) maiores no grupo com escore=1 com valor de $p=0,0033$ e $p<0,0001$; respectivamente. Para as demais análises não foram encontradas diferenças significativas entre os valores das citocinas analisadas no grupo da MP.

Tabela 13: Avaliação dos níveis de citocinas em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia (MP) segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de Framingham.

| Grupo MP | | | |
|----------------------|------------|------------|------------|
| Citocinas (pg/mL) | Escore = 1 | Escore > 1 | valor de p |
| | n= 28 | n= 12 | |
| IL-4 | 14,10 | 13,50 | ns |
| IL-6 | 40,03 | 40,04 | ns |
| IL-10 | 0,55 | 0,48 | 0,0033 |
| TNF | 2,95 | 2,94 | ns |
| TGF- β | 11,92 | 7,63 | <0,0001 |

Legenda: IL-4: interleucina 4, IL-6: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, TNF: fator de necrose tumoral, TGF- β : fator de crescimento transformador beta, MP: mulheres com histórico de PE e ns: não significativo.

Com relação aos valores apresentados na tabela 14, foi possível observar que não foram encontrados valores significativos ao analisar os níveis de citocinas e compará-los aos escores de risco cardiovascular no grupo de mulheres sem histórico de PE (MN).

Tabela 14: Avaliação dos níveis de citocinas em mulheres sem histórico de pré-eclâmpsia (MN) segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de Framingham.

| Grupo MN | | | |
|----------------------|------------|------------|------------|
| Citocinas (pg/mL) | Escore = 1 | Escore > 1 | valor de p |
| | n= 29* | n= 9 | |
| IL-4 | 14,72 | 14,10 | ns |
| IL-6 | 38,69 | 40,03 | ns |
| IL-10 | 0,47 | 0,49 | ns |
| TNF | 2,95 | 2,95 | ns |
| TGF- β | 7,65 | 7,16 | ns |

* Para TGF- β : n = 27.

Legenda: Valores apresentados em mediana. IL-4: interleucina 4, IL-6: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, TNF: fator de necrose tumoral, TGF- β : fator de crescimento transformador beta, MN: mulheres sem histórico de PE e ns: não significativo.

É importante salientar que todas as mulheres participantes do estudo (MP e MN) foram classificadas com grau baixo de risco cardiovascular, mesmo apresentando diferença entre as pontuações.

5.5 Análise da correlação entre os níveis de citocinas, os índices derivados do Hemograma e os escores de risco cardiovascular

Após a análise dos níveis plasmáticos de citocinas, dos índices derivados do Hemograma e dos escores do risco cardiovascular das mulheres com e sem histórico de PE foi possível observar uma variedade de resultados, desde ausência de correlações, a resultados com correlações fracas, moderadas e fortes. Na tabela 15 seguem relacionados apenas os valores de correlações que possuíram valor de p significativo entre citocinas e índices derivados do Hemograma. Os resultados mostraram uma correlação positiva, porém fraca, entre a concentração de IL-6 e a RPL ($r=0,3401$; $p=0,0318$). Além desse resultado, foi observada uma correlação

positiva, também fraca entre os níveis de TGF- β e a RML ($r=0,3212$; $p=0,0492$) e uma correlação positiva moderada entre as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF ($r=0,5179$; $p=0,0006$).

Tabela 15: Correlação de *Spearman* entre os níveis de citocinas e os índices derivados do Hemograma.

| Correlação | Coefficiente de correlação (r) | valor de p |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| IL-6 x TNF | 0,5179 | 0,0006 |
| IL-6 x RPL | 0,3401 | 0,0318 |
| TGF-β x RML | 0,3212 | 0,0492 |

Legenda: IL-6: interleucina 6, TNF: fator de necrose tumoral, RPL: razão plaquetas-linfócitos, TGF- β : fator de crescimento transformador beta, RML: razão monócitos-linfócitos.

Para as demais análises de correlação não foram encontradas diferenças significativas, incluindo as avaliações com os escores de risco cardiovascular.

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da população de estudo

A caracterização demográfica, clínica e laboratorial em uma população de estudo nos auxilia no delineamento de informações importantes a respeito dos grupos de pesquisa. No presente trabalho, após a caracterização clínica das participantes do estudo, foi possível observar valores de IMC maiores nas mulheres com histórico de PE. Tanto no grupo MP, quanto no grupo MN as medianas de IMC mostraram valores acima da normalidade, caracterizando sobrepeso. Dentre as 103 mulheres do grupo MP, 31 apresentavam IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$ caracterizando obesidade, duas delas com grau III (IMC $> 40 \text{ Kg/m}^2$). Por outro lado, nenhuma mulher do grupo MN apresentou valor de IMC característico da obesidade. Colaborando com nossos achados, no estudo VENKATESH et al., 2022, foi encontrada associação do IMC com a PE. De fato, a obesidade parece impactar a saúde reprodutiva feminina, sendo essa relação possivelmente causal ou consequência de outros fatores. Por outro lado, no estudo de HILDÉN et al., 2023, citado por CARBILLON; AMÉLIE, 2023, os autores não conseguiram demonstrar que a associação entre PE e risco de doença cardiovascular (DCV) fosse modificada pelo IMC. Esses estudos reforçam a existência de lacunas e a necessidade de pesquisas adicionais sobre este tema.

Na avaliação dos níveis de creatinina plasmática é importante salientar que as medianas estavam dentro da faixa de referência (até 1,2mg/dL) para ambos os grupos, no entanto, nove mulheres no grupo MP e seis mulheres do grupo MN exibiram creatinina acima do valor de normalidade, o que pode ter contribuído para a significância estatística encontrada. No estudo de SRIALLURI et al., 2023, uma comparação semelhante foi realizada e foram encontrados valores maiores de creatinina em mulheres que tiveram PE, nos testes realizados seis meses após o parto. Neste mesmo estudo, mulheres com gravidez complicada por PE apresentaram RFG_e reduzido em relação aquelas com gestações normotensas. No presente trabalho, o RFG_e foi menor no grupo MP, sendo que 10 mulheres apresentaram, inclusive, RFG_e $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. É sabido que a ocorrência de PE pode contribuir para o risco de desenvolvimento da doença renal (DIMITRIADIS et al., 2023), porém um monitoramento mais rigoroso poderia contribuir para a prevenção desta complicação a longo prazo.

A maioria das mulheres de ambos os grupos (MP e MN, n=105) estava com o tempo de decorrido entre a gravidez e a coleta de dados entre 1 e 10 anos após a gravidez, se destacando o grupo de mulheres com histórico de PE (n=56). Esse tempo pode ser insuficiente para o desenvolvimento de alterações clínicas importantes associadas ao risco cardiovascular, o que explicaria a prevalência de baixo risco nos escores utilizados. O estudo de WU et al., 2017, menciona que o risco cardiovascular pode ser detectado já nos primeiros anos após o parto e persiste por décadas, reforçando a necessidade de seguimento de longo prazo em mulheres com histórico de PE. Para os demais parâmetros utilizados na caracterização da população do estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Esse resultado indica a homogeneidade das amostras, o que contribui para a minimização de vieses de confusão nas análises subsequentes, que serão discutidas a seguir.

6.2 Avaliação dos parâmetros do Hemograma e índices derivados

Ao analisar os parâmetros tradicionais do Hemograma, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos MP e MN, apesar da literatura sugerir que esses indicadores podem atuar como biomarcadores associados à pré-eclâmpsia (PE), ao risco cardiovascular e à inflamação (LASSALE et al., 2018). Por exemplo, o estudo de VAN WIJK et al., 2024 demonstrou que mulheres com PE apresentavam plaquetopenia. Alterações na série vermelha, nos leucócitos e nas plaquetas podem estar relacionadas às complicações da PE e à obesidade, contribuindo para o risco cardiovascular, conforme discutido por PURDY; SHATZEL, 2022. No entanto, em nosso estudo, essas associações não foram identificadas. Uma possível explicação para esse achado seria o intervalo de tempo entre o diagnóstico de PE e a avaliação realizada na presente pesquisa. É possível que análises mais próximas ao período pós-parto reflitam de forma mais sensível as alterações hematológicas. Além disso, a tabela de caracterização clínica revela a ausência de comorbidades como diabetes mellitus ou hipertensão na maior parte da amostra, o que pode ter contribuído para a homogeneidade dos valores hematológicos. Considerando a baixa prevalência de comorbidades, é razoável supor que o uso de medicamentos entre as participantes também era reduzido. Embora o uso de fármacos não tenha sido avaliado neste estudo, essa questão será abordada em outras investigações do nosso grupo de

pesquisa. Portanto, esse conjunto de características pode ter contribuído para a ausência de diferenças nos parâmetros do Hemograma observadas entre os grupos.

Recentemente, os índices derivados do hemograma completo têm sido considerados potenciais biomarcadores inflamatórios confiáveis para a previsão de desfechos em DCVs. Isso ocorre porque, ao analisar o hemograma completo, esses índices podem refletir de maneira mais precisa o estado inflamatório do organismo e, assim, oferecer uma previsão mais eficaz da inflamação associada ao RCV presente em mulheres com histórico de PE (YANG et al., 2023b). Porém, da mesma forma que não foi encontrada significância ao analisar os parâmetros tradicionais do Hemograma, também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos MP e MN ao avaliar os índices derivados do Hemograma no presente trabalho. Avaliações futuras, empregando um “n” amostral maior ou outras estratégias de seleção dos grupos poderiam auxiliar na melhor utilização clínica desses índices em mulheres que tiveram PE.

6.3 Avaliação dos níveis de citocinas

Sabe-se que as citocinas pró-inflamatórias e moduladoras possuem papel crucial na fisiopatologia da PE e o estudo desses biomarcadores, relacionados aos desfechos clínicos encontrados em mulheres com histórico de PE, tem despertado cada vez mais interesse. A IL-4 atua como uma citocina pleiotrópica e é essencial para a maturação de células T auxiliares em células Th2 com finalidade de gerar uma resposta imune Th2, similarmente a IL-10. Ambas exercem uma forte resposta anti-inflamatória responsável pela modulação da cascata de citocinas pró-inflamatórias (MORA-PALAZUELOS et al., 2022; PUERTO VALENCIA; HE; WIPPERT, 2024; RATHORE et al., 2024). No presente trabalho, o papel da IL-4 como citocina anti-inflamatória poderia ser interpretado de duas maneiras, seus níveis plasmáticos significativamente mais elevados no grupo de mulheres sem histórico de PE, em comparação com o grupo com histórico de PE, poderia ser um sinal de resposta anti-inflamatória no grupo MN, mas também poderia refletir um maior consumo de IL-4 no grupo MP, evidenciando seu caráter modulador em resposta às citocinas pró-inflamatórias (DE OLIVEIRA et al., 2011; MORA-PALAZUELOS et al., 2022).

Já é de conhecimento que a IL-10, na resposta à inflamação, estabelece uma relação autócrina ou parácrina para inibir a superativação de sinais inflamatórios, principalmente pela inibição de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF. No presente trabalho foi encontrado um nível de IL-10 mais elevado no grupo de mulheres com histórico de PE, se comparado ao grupo de mulheres sem histórico de PE. Este resultado pode significar que a IL-10 está envolvida no processo de antagonizar uma resposta inflamatória, semelhante ao que foi mencionado para IL-4, ou ainda, que seu papel é mais importante na resposta a algumas citocinas pró-inflamatórias, como a própria TNF, do que, na resposta à IL-6 (CHENG; SHARMA, 2015; NAIDOO; NAICKER, 2024).

De acordo com NARH et al., (2020), estudos em placentas de mulheres que tiveram PE e de monócitos no sangue periférico dessas mulheres mostravam níveis reduzidos de IL-10, o que não foi encontrado neste trabalho, pois no presente estudo foram avaliadas mulheres com histórico de PE e não com a doença em si. No entanto, este estudo é relevante pelo fato de comentar que tais resultados são inconsistentes, pois em algumas pesquisas há relatos de diminuição, enquanto em outras, aumento e em algumas, nenhuma diferença nos níveis circulantes de IL-10 em mulheres com PE, em comparação com aquelas que tiveram gestações normotensas. Essa variabilidade pode ser causada por diferentes fatores, incluindo a heterogeneidade da população de pacientes, os diferentes subtipos de PE (início precoce vs. início tardio), o momento da dosagem de IL-10 (durante a doença, no pós-parto recente ou no pós-parto tardio), as características das pacientes (IMC e comorbidades) e a metodologia usada para detectar as citocinas (NARH et al., 2020).

As concentrações de IL-6 foram significativamente maiores no grupo de mulheres com histórico de PE se comparado ao grupo de mulheres que tiveram gravidezes normotensas. De maneira antagônica a IL-6, níveis de IL-4 foram menores no grupo de mulheres com histórico de PE mostrando o seu provável consumo e que, de fato, a IL-4 tem um papel antagonista capaz de responder a IL-6, conforme mencionado anteriormente. Ao analisar os resultados de uma revisão sistemática que comparou grupos com e sem PE foi observado que nas gestações com PE, as gestantes possuíam níveis aumentados de IL-4 (VILOTIĆ et al., 2022),

diferindo dos resultados de nosso estudo, mesmo que neste tenha sido analisado mulheres com e sem histórico de PE. Em outra revisão, PUTTAIAH et al., 2024, analisaram dezoito estudos, incluindo 4166 participantes em que a diferença média combinada nos níveis de IL-6 entre as mulheres com PE e aquelas com gestações normotensas foi de 17,64 pg/mL [IC 95%: -8,36, 43,64], com um aumento significativo nos níveis de IL-6 em mulheres com PE, em comparação com aquelas sem PE. Encontrar concentrações superiores de IL-6 nas mulheres com histórico de PE, em nosso estudo, poderia demonstrar que a presença da doença no passado é capaz de influenciar os níveis da citocina a longo prazo, porém estudos adicionais serão necessários para melhorar a compreensão deste mecanismo e confirmar nossa hipótese.

No presente trabalho foi observado que, da mesma forma que os níveis plasmáticos de IL-6 foram significativamente maiores no grupo de mulheres com histórico de PE, em relação ao grupo de mulheres sem histórico de PE, os níveis de TGF- β tiveram o mesmo comportamento. Também em (PUTTAIAH et al., 2024), foi possível observar a análise de três estudos que examinaram os níveis de TGF- β de 196 mulheres com gravidezes normotensas vs. 169 mulheres com PE. A diferença média combinada nos níveis de TGF- β entre as mulheres com pré-eclâmpsia e as normotensas foi de 2,37 pg/mL [IC 95%: -1,66; 6,39]. É importante ressaltar que o TGF- β possui características tanto pró quanto anti-inflamatórias. Segundo SANJABI et al., 2009, na presença de IL-6, o TGF- β impulsiona a diferenciação das células Th17, que pode promover mais inflamação e aumentar as condições autoimunes, já que essa citocina orquestra a diferenciação das células *Treg* e Th17 de maneira dependente da concentração. Por outro lado, o TGF- β em combinação com a IL-4 pode promover a diferenciação das células T produtoras de outras citocinas, como a IL-10, que tem função supressora e promove a modulação da inflamação. De fato, as citocinas anti-inflamatórias, incluindo a IL-10, a IL-4 e, em alguns casos, o TGF- β , atuam atenuando a geração de citocinas pró-inflamatórias e prevenindo danos colaterais aos tecidos, promovendo o reparo dos tecidos e restabelecendo a resposta imunológica a um estado basal (GUAN et al., 2023; NAIDOO; NAICKER, 2024; PUTTAIAH et al., 2024). O papel dual do TGF- β também reforça a importância de estudos futuros dessas citocinas em mulheres com histórico de PE.

Em nosso estudo, ao analisar os níveis de TNF, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos MP e MN. Nas pesquisas de (PUTTAIAH et al., 2024), a diferença média combinada nos níveis de TNF entre as mulheres com pré-eclâmpsia e normotensas foi de 13,67 pg/mL [IC 95%: 4,20; IC 23,14] o que foi considerado estatisticamente significativo, sendo que um aumento moderado nos níveis de TNF foi observado em mulheres com pré-eclâmpsia. De fato, o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF, está relacionado à atividade imunológica contra o feto, à pressão arterial elevada e a danos aos órgãos-alvo em mulheres com PE. O que ainda não se sabe por completo é a influência dos níveis elevados dessas citocinas a longo prazo. Talvez a ausência de diferenças para TNF, em nosso estudo, possa ser explicada pelos altos níveis de IL-4 e IL-10 encontrados, pois a elevação dos biomarcadores pró-inflamatórios é acompanhada por um aumento nos níveis de citocinas anti-inflamatórias (GUAN et al., 2023). Além disso, TNF parece demonstrar um papel fisiopatológico mais associado a questões vasculares e endoteliais, que estão bastante presentes no desenvolvimento da PE, mas que não estão necessariamente presentes nas mulheres avaliadas a longo prazo, como em nosso estudo (PUTTAIAH et al., 2024). De fato, na avaliação do TNF em função dos escores de risco cardiovascular, como será discutido a seguir, não foram encontradas diferenças nos grupos MP ou MN.

Em contrapartida, em outro estudo (IAVAZZO et al., 2010), foram analisados os níveis plasmáticos maternos de TNF e IL-6 em gestantes normotensas e em mulheres com pré-eclâmpsia, investigando se as variações desses marcadores entre o período pré e pós-parto se relacionavam à regressão do quadro hipertensivo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de IL-6 entre os grupos no pré-parto (média \pm desvio padrão: 2,66 \pm 1,37 pg/mL *versus* 2,44 \pm 0,85 pg/mL; $p=0,9$). Em contraste, os níveis de TNF mostraram-se significativamente mais elevados nas mulheres com pré-eclâmpsia (0,67–0,92 pg/mL) quando comparadas às gestantes normotensas (0,49–3,01 pg/mL; $p = 0,04$). Entre 12 e 14 semanas após o parto, o TNF permaneceu aumentado no grupo das mulheres com histórico de PE (média \pm desvio padrão: 0,86 pg/mL; intervalo: 0,78–0,94 pg/mL) em relação às mulheres normotensas (média \pm desvio padrão: 0,60 pg/mL; intervalo: 0,50–3,87 pg/mL; $p=0,004$). Observou-se ainda elevação dos níveis de IL-6 no pós-parto em mulheres com pré-eclâmpsia (média \pm DP: 3,53 \pm 0,52 pg/mL), embora

sem significância estatística quando comparados ao período pré-parto (média \pm DP: $2,66 \pm 1,37$ pg/mL; $p=0,3$). Isto evidencia que a pesquisa dessas citocinas devem ser investigadas para uma melhor avaliação e acompanhamento de mulheres com histórico de PE.

A avaliação de citocinas a médio e longo prazo em mulheres com histórico de PE, comparando-as com mulheres com gravidezes normotensas é uma das perspectivas de nossos trabalhos futuros, pois pelos níveis de significância encontrados, as citocinas se mostraram potenciais biomarcadores de prognóstico em mulheres que tiveram PE.

6.4 Avaliação dos níveis de citocinas segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de *Framingham*

Apesar das citocinas serem marcadores inflamatórios associados a doenças cardiovasculares, elas não são empregadas no cálculo dos escores de risco. Tanto o Caderno de Atenção Primária do Ministério da Saúde (BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA., 2010) quanto as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (MALTA et al., 2021) não mencionam as citocinas como variáveis viáveis para o cálculo de escores cardiovasculares. Os parâmetros utilizados para a análise do risco são comuns entre as duas publicações citadas, estes incluem: idade, sexo, pressão arterial, colesterol, tabagismo e diabetes mellitus. Estas publicações diferem na classificação do risco, onde a Sociedade Brasileira de Cardiologia estreita mais o grau de risco considerado baixo, alargando a faixa de referência da classificação grau médio. Segundo (MALTA et al., 2021), a categorização do grau de risco é a seguinte: grau baixo ($< 5\%$), grau médio ($5-20\%$) e grau alto $\geq 20\%$, enquanto a classificação que consta no Caderno de Atenção Primária, n. 29, é: grau baixo ($< 10\%$), grau intermediário ($10-20\%$) e grau alto $\geq 20\%$. Adicionalmente ainda não são conhecidos, por completo, os impactos das medidas de citocinas no RCV para serem incluídas nesses cálculos.

No presente trabalho, ao avaliar os níveis de citocinas segundo a estratificação do risco cardiovascular pelo escore de *Framingham*, não foram encontradas diferenças no grupo MN e, no grupo MP, foi encontrada significância

apenas para os níveis de IL-10 e TGF- β , sendo que as concentrações de IL-10 e TGF- β estavam maiores no grupo com escore igual a 1 (mais baixo risco). Maiores níveis de IL-10 em mulheres MP com baixo risco cardiovascular poderiam ser explicados pelo seu papel anti-inflamatório (CUBRO et al., 2018), o que poderia caracterizar um potencial efeito protetor a longo prazo.

Mesmo com escores classificados como “baixo risco”, mulheres com história de PE devem ser acompanhadas com maior vigilância. Os níveis alterados de citocinas, como IL-10 e TGF- β , podem indicar alterações inflamatórias subclínicas, que precedem o desenvolvimento de DCV e não são detectadas pelos escores usuais (DINIZ; PAES; DINIZ, 2020; HASSDENTEUFEL et al., 2023). O escore de risco de *Framingham* possui comparabilidade internacional e facilidade de aplicação, mas não contempla mulheres com histórico de PE nem ajustes específicos para mulheres brasileiras, o que pode subestimar o risco. A Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2019 recomenda o uso do Escore de Risco Global Brasileiro (ERGB) que poderia oferecer maior sensibilidade para identificar risco em mulheres jovens e com fatores específicos como a PE, potencialmente alterando a categorização de risco e os achados do estudo (PRÉCOMA et al., 2019).

Embora todas as participantes tenham sido classificadas com grau baixo de risco cardiovascular segundo o escore de *Framingham*, o padrão de citocinas observado em mulheres com história de PE (aumento dos níveis de IL-6, IL-10 e TGF- β e redução dos níveis de IL-4) pode indicar a presença de um estado inflamatório subclínico persistente. Tal perfil sugere ativação imune residual mesmo anos após o evento gestacional, e pode preceder a manifestação clínica de DCV. Este achado reforça a hipótese de que os escores tradicionais de risco cardiovascular, que não incorporam biomarcadores inflamatórios ou histórico obstétrico, podem subestimar o risco real em populações específicas como essa (HASSDENTEUFEL et al., 2023).

O estado pró-inflamatório encontrado na PE pode desempenhar um papel em sequelas a longo prazo, como eventos cardiovasculares. Um histórico de PE deve ser considerado ao avaliar o risco de DCV em mulheres, pois é possível que a disfunção endotelial transitória, porém grave, observada nesta doença potencialize uma cascata de eventos que progride para aterosclerose (DINIZ; PAES; DINIZ,

2020). Dentro deste contexto, a avaliação do TGF- β em função dos escores de RCV poderia ser considerada, pois sabe-se que o mesmo pode desempenhar um papel tanto protetor quanto estimulador de doenças cardiovasculares. As atividades multifuncionais do TGF- β , dependentes do contexto, e suas interações com células não vasculares, como os leucócitos, complicam a interpretação de seus papéis *in vivo* na função cardiovascular. Foi demonstrado que a expressão de TGF- β é maior em lesões vasculares estáveis, enquanto baixos níveis de TGF- β circulante foram associados a placas ateroscleróticas instáveis. Confrontando com os nossos achados, os maiores níveis de TGF- β encontrados em mulheres MP com menores escores de risco cardiovascular poderiam ser interpretados dessa forma, ou seja, essas mulheres, apesar de terem apresentado PE no passado, estariam estáveis no momento da inclusão no estudo.

6.5 Análise da correlação entre os níveis de citocinas, os índices derivados do Hemograma e os escores de risco cardiovascular

As análises de correlação em estudos clínicos são ferramentas importantes para investigar a relação entre duas ou mais variáveis, bem como para identificar a força e a direção dessas associações. Em nosso estudo, as correlações realizadas entre os índices derivados do Hemograma apresentaram significância estatística, no entanto, apesar desses achados, muitos desses índices compartilham parâmetros comuns em seus cálculos, o que pode resultar em redundância nas informações obtidas (DETTORI et al., 2021).

Por outro lado, as correlações observadas entre IL-6 e TNF, IL-6 e RPL e TGF- β e RML se destacam do ponto de vista clínico-laboratorial, apresentando potencial interesse como marcadores prognósticos em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia. IL-6 e TNF se correlacionam, pois ambas são secretadas por mecanismos semelhantes que incluem a ativação de macrófagos do tipo M1 (ROSS; DEVITT; JOHNSON, 2021). Portanto, essa correlação positiva era de fato esperada, à medida que IL-6 aumenta, TNF também aumenta. Porém, em nosso estudo, ao ser avaliado isoladamente, TNF não demonstrou diferença significativa entre os grupos MP e MN, o que reforça a necessidade de avaliações conjuntas e complementares, como as análises de correlação realizadas. Um aumento do “n” amostral ou uma análise diferente, em intervalos de tempos pós-parto mais curtos

ou mais longos, poderiam suscitar o verdadeiro valor clínico de TNF em mulheres com histórico de PE. O aumento da concentração plasmática de IL-6 e TNF também foi descrito em situações pró-inflamatórias como a obesidade (VENKATESH et al., 2022) e em nosso estudo foram encontradas diferenças entre os IMCs de mulheres com histórico de PE vs. mulheres sem histórico de PE, o que também poderia justificar o encontro de correlação entre essas citocinas no presente trabalho.

O processo inflamatório, o dano endotelial e o aumento da agregação plaquetária encontrados na PE são processos que podem desencadear eventos cardiovasculares a médio e longo prazos, em mulheres que apresentaram PE no passado. Embora, em nosso estudo, não tenham sido observadas diferenças significativas na contagem de plaquetas, o aumento deste parâmetro está intimamente relacionado à inflamação (UMA et al., 2024; VAN WIJK et al., 2024). A razão plaqueta-linfócito (RPL) é um marcador inflamatório acessível, de baixo custo e amplamente disponível na prática clínica. A relação entre a contagem absoluta de plaquetas e linfócitos tem sido utilizada como indicador de inflamação em doenças cardiovasculares, além de outras condições clínicas, como a COVID-19 (ZEIDAN et al., 2025). No estudo de (RAVINDRA et al., 2022), foi demonstrado que a contagem de plaquetas estava associada a um risco aumentado de gravidade e mortalidade em pacientes com COVID-19, sendo um indicador clínico de piora durante a hospitalização. A RPL média foi de 141,4 (DP = 82,9) em pacientes com doença leve e de 252,6 (DP = 198,8) naqueles com formas graves da infecção. No presente estudo, observou-se correlação positiva e significativa entre a RPL e a IL-6. A característica pró-inflamatória de IL-6 pode ser associada à progressão de doenças cardiovasculares, por favorecer o desenvolvimento da aterosclerose (GHORBANI et al., 2024) e, por inferência, devido à correlação encontrada e às características das plaquetas, RPL também poderia ser associada às DCV (COLLING; TOURDOT; YOGENDRA, 2021; KURTUL; ORNEK, 2019). Tal achado era, de certa forma, esperado, considerando que ambos os parâmetros estão envolvidos na resposta inflamatória e nos mecanismos fisiopatológicos de eventos cardiovasculares futuros (DETTORI et al., 2021; NING et al., 2022; SCHERLINGER et al., 2023).

Na aterosclerose, a função do sistema imune é prejudicada pela reação leucocitária exacerbada, com liberação de fatores pró-inflamatórios causadores das

DCVs (UMA et al., 2024). Os benefícios do uso de indicadores extraídos do hemograma, tanto dos parâmetros tradicionais quanto dos seus índices derivados, como a Razão Monócito/Linfócito (RML) ficam evidentes quando analisamos os resultados de um estudo longitudinal nos Estados Unidos, que avaliou a eficácia do uso de tal marcador para verificar a possibilidade de desenvolvimento de DCV a longo prazo. Neste estudo, (GUPTA et al., 2022) avaliaram 21.599 pacientes adultos sem DCV quanto ao risco de aparecimento de DCV em um tempo médio de 9,6 anos após o início do estudo. Dentre os biomarcadores mensurados estavam a contagem global de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos e os índices RML e RNL. Valores de RML acima de 0,30 foram associados a um maior risco de mortalidade por DCV e indivíduos com RML elevada apresentaram maior risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) em 10 anos. Foi possível observar que, a adição de uma RML elevada ao escore de risco de *Framingham* poderia melhorar a classificação de DCVA. No presente estudo, a maioria das mulheres com histórico de PE obtiveram escores de risco de *Framingham* de grau baixo e estes escores não mostraram valores significativos e não foram relacionados com a RML, porém fica evidente que estes parâmetros são eficientes para prever o RCV de mulheres que tem histórico de PE e risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos (GUPTA et al., 2022; UMA et al., 2024). No presente trabalho, foi observada uma correlação positiva entre os níveis de TGF- β e a RML. Assim como o envolvimento da RML com eventos cardiovasculares futuros se mostra presente, o TGF- β , que está envolvido no processo modulador dos componentes inflamatórios da lesão na aterosclerose, também contribui para que mulheres com histórico de PE possam desenvolver DCV a longo prazo (GOUMANS; TEN DIJKE, 2018).

Correlacionar citocinas e índices hematológicos possui valor clínico considerável, mas fica inviável atualmente, pois a dosagem de citocinas é cara e não está disponível nas rotinas laboratoriais. Já os índices derivados do Hemograma podem, no futuro, serem usados para triagem de mulheres pós-PE que necessitem avaliação cardiovascular mais intensiva. Finalmente, os achados do presente estudo reforçam a existência de lacunas na literatura acerca dos parâmetros avaliados em mulheres com e sem histórico de PE. Estudos adicionais são necessários para confirmação ou rejeição das nossas hipóteses de pesquisa.

6.6 Análise de limitações do estudo

O estudo apresentou algumas limitações importantes. Apesar dos esforços empregados no recrutamento, grande parte das mulheres inicialmente identificadas no banco de dados não pôde ser localizada, em razão de mudanças nos números de telefone e da substituição da correspondência física por meios digitais, como e-mail e aplicativos de mensagem (*WhatsApp*). A maioria dessas participantes residia na região metropolitana de Belo Horizonte, local onde as coletas anteriores haviam sido realizadas há mais de uma década. Da mesma forma, as mulheres hospitalizadas no Hospital Júlia Kubitschek por pré-eclâmpsia concentravam-se em bairros próximos à instituição.

A distância geográfica entre esses locais e a Faculdade de Farmácia da UFMG, onde ocorreram as coletas atuais, representou um fator adicional de recusa, sobretudo entre aquelas em situação de vulnerabilidade socioeconômica. Para reduzir essa barreira, foram realizadas coletas domiciliares; ainda assim, a taxa de adesão permaneceu baixa. Diante desse cenário, a pesquisa passou a ser amplamente divulgada por meio de redes sociais e cartazes distribuídos nas dependências da UFMG.

Outra estratégia adotada foi a ampliação do intervalo pós-gestacional considerado, abrangendo o período de seis a 15 anos após o parto. Essa abordagem permitiu incluir um número maior de mulheres. Embora intervalos semelhantes já tenham sido analisados por outros autores, os resultados obtidos neste estudo mostraram divergências relevantes, reforçando a necessidade de novas investigações sobre o tema.

As restrições financeiras representam um obstáculo significativo para a execução de pesquisas científicas, pois limitam o alcance das etapas metodológicas e comprometem a robustez dos resultados. A escassez de recursos pode restringir o tamanho da amostra, no presente estudo houve uma diminuição das análises de citocinas por esse motivo; dificultar a aquisição de equipamentos adequados; limitar a realização de exames complementares e inviabilizar estratégias mais amplas de recrutamento e acompanhamento das participantes. Além disso, a falta de financiamento pode reduzir a possibilidade de análises laboratoriais complexas e

atrasar a conclusão do estudo. Esses fatores, em conjunto, podem impactar a qualidade dos dados, a generalização dos achados e a competitividade da pesquisa no cenário científico nacional e internacional.

Embora apresente limitações, este estudo possui relevantes pontos fortes. Trata-se de uma investigação pioneira ao avaliar simultaneamente marcadores inflamatórios subclínicos (citocinas) e índices hematológicos derivados do hemograma em mulheres com e sem histórico de pré-eclâmpsia no período pós-parto. A inclusão de variáveis inflamatórias de baixo custo e fácil aplicabilidade clínica potencializa a utilidade prática dos resultados, sobretudo em cenários de saúde pública.

Outro aspecto de destaque é a utilização de uma amostra bem caracterizada, selecionada com base em critérios clínicos claramente definidos de inclusão e exclusão, o que garante maior rigor metodológico. Além disso, a proposta de integrar escores de risco cardiovascular com os índices hematológicos em uma única abordagem analítica constitui uma contribuição inovadora e relevante para compreender melhor o possível processo inflamatório crônico em mulheres com antecedentes gestacionais adversos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem alterações imunológicas observadas anos após o evento de PE. A associação entre níveis plasmáticos de citocinas, índices derivados do hemograma e escores de risco cardiovascular em mulheres com histórico de PE podem indicar um possível estado inflamatório residual tendo como prováveis consequências disfunções endoteliais e metabólicas em comparação as mulheres sem histórico de PE. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias de monitoramento clínico contínuo e personalização de intervenções terapêuticas.

As análises dos biomarcadores inflamatórios, como interleucinas (IL-6, IL-10) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β), e dos índices hematológicos derivados, como Razão Monócito/Linfócito (RML) e Razão Plaqueta/Linfócito (RPL), podem indicar potencial como ferramentas complementares na estratificação de risco e manejo preventivo das doenças cardiovasculares em mulheres que passaram por PE.

Além disso, o estudo destaca lacunas importantes na literatura, sugerindo a necessidade de pesquisas futuras que incluam novos biomarcadores e métodos de avaliação, como técnicas avançadas de imagem. A implementação de diretrizes clínicas que incorporem esses achados pode melhorar significativamente o prognóstico de saúde cardiovascular nesta população.

A inclusão de exames regulares e o seguimento clínico para mulheres com histórico de PE são essenciais para reduzir a morbimortalidade associada a doenças cardiovasculares. Assim, o presente estudo contribui para o avanço no entendimento da relação entre PE e saúde cardiovascular, fortalecendo a base científica para práticas clínicas mais eficazes e intervenções multidisciplinares.

8 PERSPECTIVAS

A realização de exames de ecocardiografia e ultrassonografia, incluindo o Doppler das artérias carótidas, são essenciais para uma avaliação abrangente do sistema cardiovascular, especialmente em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia. Essas técnicas permitem mensurar os diâmetros e volumes das câmaras cardíacas, analisar detalhadamente suas funções e investigar o espessamento médio-intimal e a formação de placas ateromatosas.

Além disso, pretende-se avaliar o comportamento dos biomarcadores mencionados no presente estudo utilizando escores de risco cardiovascular validados para a população brasileira (ERGB) para uma melhor compreensão do diagnóstico da PE auxiliando dessa maneira, na definição de estratégias terapêuticas mais adequadas para a população de mulheres com histórico de PE.

Adicionalmente, em estudos futuros, almeja-se aumentar o “n” amostral para dosagem das citocinas analisadas, divulgar os resultados desse trabalho em novos eventos e ingressar no doutorado.

REFERÊNCIAS

ABATE, E. et al. Haematological Parameters in People with Atherosclerotic Cardiovascular Disease versus Those Who are Only at Risk for Cardiovascular Disease: A Comparative Cross-Sectional Study. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 16, p. 1869–1883, 2023.

AGHILI, S. et al. Comparing the inflammatory markers between women with eclampsia- preeclampsia and normotensive pregnant women in gynecology. **Journal of Medicinal and Chemical Sciences**, v. 4, n. 6, p. 571–578, 2021.

AINIWAER, A. et al. Association of red cell distribution width (RDW) and the RDW to platelet count ratio with cardiovascular disease among US adults: A cross-sectional study based on the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2020. **BMJ Open**, v. 13, n. 3, 2023.

AJOLABADY, A. et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. **Cell death & disease**, v. 15, n. 11, p. 817, 2024.

AL-QAHTANI, A. A.; ALHAMLAN, F. S.; AL-QAHTANI, A. A. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 9, n. 1, 2024.

ALMAANI, S. J. Placental growth factor in pre-eclampsia: friend or foe? **Kidney International**, v. 95, n. 4, p. 730–732, 2019.

APARECIDA, M. et al. Inflammatory Hematological Indices , Cardiovascular Disease and Mortality : A Narrative Review. v. 121, n. 7, p. 1–10, 2024.

ASADUZZAMAN, M. D. et al. Significance of hemogram-derived ratios for predicting in-hospital mortality in COVID-19: A multicenter study. **Health Science Reports**, v. 5, n. 4, 2022.

BARGIEŁ, W. et al. Recognized and potentially new biomarkers—their role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. **Medicina (Lithuania)**, v. 57, n. 7, p. 1–30, 2021.

BENSCHOP, L.; DUVEKOT, J. J.; ROETERS VAN LENNEP, J. E. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. **Heart**, v. 105, n. 16, p. 1273–1278, 2019.

BOKUDA, K.; ICHIHARA, A. Preeclampsia up to date—What's going on? **Hypertension Research**, v. 46, n. 8, p. 1900–1907, 2023.

BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. Série A. Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Primária. Rastreamento. v. 29, p. 97, 2010.

BROWN, M. A. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice.

Hypertension, v. 72, n. 1, p. 24–43, 2018.

CARBILLON, L.; AMÉLIE, C. E. B. Gestational diabetes mellitus preeclampsia and future cardiovascular disease: Need to consider Both BMI and gestacional weight gain to investigate the link. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, 2023.

CASTRO, C. A. et al. Perfil de IL-6 e TNF na Formação de Células Espumosas: Um Método Aprimorado Usando a Sonda de Isotiocianato de Fluoresceína (FITC). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2022.

CHAIWORAPONGSA, T. et al. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, n. 8, p. 466–480, 2014.

CHAIWORAPONGSA, T. et al. Preeclampsia at term: evidence of disease heterogeneity based on the profile of circulating cytokines and angiogenic factors. **American Journal of Obstetrics & Gynecology APRIL**, n. April, p. 1–18, 2024.

CHENG, S.-B.; SHARMA, S. Interleukin-10: A pleiotropic regulator in pregnancy. **PhyAm J Reprod Immunol**, v. 73, n. 6, p. 487–500, 2015.

CHISTIYAKOV, D. A. et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. **Journal of Molecular Medicine**, v. 95, n. 11, p. 1153–1165, 2017.

ÇINTESUN, E. et al. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 10, n. 03, p. 316–319, 2018.

CITU, C. et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. **Diagnostics**, v. 12, n. 1, p. 2–11, 2022.

COELHO, L. M. C.; SIQUEIRA DE, E. C. Distúrbios hipertensivos na gravidez: pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 8, p. 1–7, 2022.

COLLING, M. E.; TOURDOT, B. E.; YOGENDRA, K. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. **Cir REs.**, v. 128, n. 12, p. 1–38, 2021.

COSTA DE ALMEIDA, M. C. et al. Cardiovascular diseases in women: a differentiated view and risk stratification. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 69, n. Suppl 1, p. 1–5, 2023.

CUBRO, H. et al. The Role of Interleukin-10 in the Pathophysiology of Preeclampsia. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 4, 2018.

DA SILVA, M. DE L. C. et al. Mulheres com risco cardiovascular após pré-eclâmpsia: Há seguimento no Sistema Único de Saúde? **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 93–99, 2014.

DE OLIVEIRA, C. M. B. et al. Citocinas e Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 255–265, 2011.

DE OLIVEIRA, G. M. M. et al. Position Statement on Women's Cardiovascular Health – 2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 5, p. 815–882, 2022.

DE OLIVEIRA, G. M. M.; WENGER, N. K. Special Considerations in the Prevention of Cardiovascular Disease in Women. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 2, p. 374–377, 2022.

DEER, E. et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. **Nature Reviews Nephrology**, v. 19, n. 4, p. 257–270, 2023.

DETTORI, P. et al. Blood Cell Count Indexes of Systemic Inflammation in Carotid Artery Disease: Current Evidence and Future Perspectives. **Current Pharmaceutical Design**, v. 27, n. 18, p. 2170–2179, 2021.

DIMITRIADIS, E. et al. Pre-eclampsia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 0123456789, p. 1–22, 2023.

DINIZ, A. L. D.; PAES, M. M. B. M.; DINIZ, A. D. Analyzing Preeclampsia as the Tip of the Iceberg Represented by Women with Long-Term Cardiovascular Disease, Atherosclerosis, and Inflammation. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 22, n. 3, 2020.

DURMUS, E. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 6, p. 606–613, 2015.

ELDER, P. et al. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. **American Journal of Preventive Cardiology**, v. 2, n. June, p. 100028, 2020.

FRAK, W. et al. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. **Biomedicines**, v. 10, n. 8, 2022.

GAGGINI, M.; GORINI, F.; VASSALLE, C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, 2023.

GHORBANI, M. et al. Platelet–Leukocyte Aggregate and Interleukin-6: An Emerging Perspective on a New Diagnostic and Therapeutic Clue for Acute Coronary Syndrome, A Case–Control Study. **Health Science Reports**, v. 7, n. 12, 2024.

GIORGIONE, V. et al. Peripartum and Long-Term Maternal Cardiovascular Health after Preeclampsia. **Hypertension**, v. 80, n. 2, p. 231–241, 2023.

GIORGIONE, V.; CAULDWELL, M.; THILAGANATHAN, B. Pre-eclampsia and Cardiovascular Disease: From Pregnancy to Postpartum. **European Cardiology Review**, v. 18, n. Lv, 2023.

GOUMANS, M.-J.; TEN DIJKE, P. TGF- β Signaling in Control of Cardiovascular. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 10, n. 2, p. 1–40, 2018.

GRUNDY, S. M. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 139, n. 25, p. E1082–E1143, 2019.

GUAN, X. et al. The role of inflammatory biomarkers in the development and progression of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 14, n. May, p. 1–15, 2023.

GUI, Y.; ZHENG, H.; CAO, R. Y. Foam Cells in Atherosclerosis: Novel Insights Into Its Origins, Consequences, and Molecular Mechanisms. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, n. April, p. 1–15, 2022.

GUO, L. et al. Distinct cytokine profiles in patients with preeclampsia. **Inflammation Research**, v. 72, n. 4, p. 847–858, 2023.

GUPTA, K. et al. Relative Predictive Value of Circulating Immune Markers in US Adults Without Cardiovascular Disease: Implications for Risk Reclassification. **Mayo Clin Proc**, v. 96, n. 7, p. 1812–1821, 2022.

GUSEV, E.; SARAPULTSEV, A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, 2023.

HANNA RACHED, F. et al. Bases fisiopatológicas da aterosclerose. **SOCESP: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 34, n. 4, 2024.

HARMON, A. C. et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. **Clinical Science**, v. 130, n. 6, p. 409–419, 2016.

HASSDENTEUFEL, K. et al. Long-term effects of preeclampsia on maternal cardiovascular health and postpartum utilization of primary care: an observational claims data study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 307, n. 1, p. 275–284, 2023.

HAYBAR, H.; PEZESHKI, S. M. S.; SAKI, N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? **Experimental and Molecular Pathology**, v. 110, n. August 2018, 2019.

HERMES PARDINI, L. **Painel de dislipidemias e aterosclerose precoce**. Disponível em: <<https://helpdeexames.com.br/visualizacao/hermes-pardini-mg/painel-de-dislipidemias-e-aterosclerose-precoce>>. Acesso em: 7 jun. 2025.

HERMES PARDINI, L. **Biomarcadores para pré-eclâmpsia**. Disponível em: <<https://helpdeexames.com.br/visualizacao/hermes-pardini-mg/biomarcadores-para-pre-eclampsia>>. Acesso em: 29 abr. 2025.

HILDÉN, K. et al. Previous preeclampsia gestational diabetes mellitus and the risk of cardiovascular disease: A nested case-control study in Sweden. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, p. 1209–1216, 2023.

HONIGBERG, M. C. et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 22, p. 2743–2754, 2019.

HRUBARU, I. et al. The Predictive Role of Maternal Biological Markers and Inflammatory Scores NLR, PLR, MLR, SII, and SIRI for the Risk of Preterm Delivery. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 23, 2022.

IVAZZO, C. et al. Maternal serum levels of TNF-Alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women. **Mediators of Inflammation**, v. 2010, p. 1–6, 2010.

JANSSEN, E. B. N. J. et al. Hypertension and cardiometabolic disorders appear 5 – 10 years earlier in women with pre-eclampsia. **European Journal of Preventive Cardiology**, p. 1–11, 2025.

JAVANDOUST GHAREHBAGH, F.; SOLTANI-ZANGBAR, M. S.; YOUSEFZADEH, Y. Immunological mechanisms in preeclampsia: A narrative review. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 164, n. June, p. 104282, 2024.

JUNG, E. et al. The etiology of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 2, p. S844–S866, 2022.

KALKUNTE, S. et al. Vascular IL-10: A protective role in preeclampsia. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 88, n. 2, p. 165–169, 2011.

KAPCI, M. et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in the diagnosis of preeclampsia. **Heliyon**, v. 10, n. 6, p. e28181, 2024.

KHALAF, K. et al. Cellular aspects of immunity involved in the development of atherosclerosis. **Frontiers in Immunology**, v. 16, n. January, p. 1–13, 2025.

KREBS, V. A.; SILVA, M. R. DA; BELLOTTO, P. C. B. Síndrome de Hellp e Mortalidade Materna: Uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6297–6311, 2021.

KURTUL, A.; ORNEK, E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. **Angiology**, v. 70, n. 9, p. 802–818, 2019.

LAM, M.; DIERKING, E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. **International Journal of Critical Illness and Injury Science**, v. 7, n. 3, p. 136–141, 2017.

LAMARCA, B. D. et al. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. **Current Hypertension Reports**, v. 9, n. 6, p. 480–485, 2007.

LASSALE, C. et al. Elements of the complete blood count associated with cardiovascular disease incidence: Findings from the EPIC-NL cohort study. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2018.

LAU, S. Y. et al. **Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis.** **American Journal of Reproductive Immunology**, 2013.

LEE, K.; BRAYBOY, L.; TRIPATHI, A. Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction. **Regenerative Engineering and Translational Medicine**, v. 8, n. 3, p. 394–406, 2022.

LI, C. et al. Systemic inflammatory regulators and preeclampsia: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. **Frontiers in Genetics**, v. 15, n. March, p. 1–8, 2024.

LÓPEZ-ESCOBAR, A. et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. **Journal of Investigative Medicine**, v. 69, n. 5, p. 962–969, 2021.

MALTA, D. C. et al. Cardiovascular risk estimates in ten years in the Brazilian population, a population-based study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 423–431, 2021.

MICHALCZYK, M. et al. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. **Mediators of Inflammation**, v. 2020, p. 9, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **VIGITEL BRASIL 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf/view>>. Acesso em: 14 nov. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **VIGITEL BRASIL 2023: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protacao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico/view>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

MORA-PALAZUELOS, C. et al. Cytokine-polymorphisms associated with Preeclampsia: A review. **Medicine (United States)**, v. 101, n. 39, p. E30870, 2022.

MORES, L.; FERNANDA, M.; SALLA, S. Escore de risco de Framingham na avaliação de risco cardíaco em adultos. **Infarma**, v. 22, n. 2003, p. 60–64, 2010.

MOURA, M. D. et al. Hipertensão Arterial na Gestação - importância do seguimento materno no desfecho neonatal. **Com. Ciências Saúde**, p. 113–119, 2011.

NAIDOO, S. J.; NAICKER, T. The Enigmatic Interplay of Interleukin-10 in the Synergy of HIV Infection Comorbid with Preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 17, 2024.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Interpretação laboratorial do hemograma. **Hematologia Clinica**, v. 3, p. 1–11, 2009.

NARH, M. C. et al. Preeclamptic women have decreased circulating IL-10 values at the time of preeclampsia diagnosis: Systematic review and meta-analysis. **Hyper**, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2020.

NING, P. et al. Predictive value of novel inflammatory markers platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in arterial stiffness in patients with diabetes: A propensity score–matched analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, n. December, p. 1–10, 2022.

OĞLAK, S. C.; TUNÇ, Ş.; ÖLMEZ, F. First Trimester Mean Platelet Volume, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Lymphocyte Ratio Values Are Useful Markers for Predicting Preeclampsia. **Ochsner Journal**, v. 21, n. 4, p. 364–370, 2021.

OLIVEIRA, R. A. G. **Hemograma: Como fazer e interpretar**. Livarria M ed. São Paulo: Livarria Médica Paulista Editora LTDA, 2007.

PALMIERO, P. et al. Long-Term Cardiovascular Risk and Maternal History of Pre-Eclampsia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 9, p. 1–15, 2025.

PEDRO-BOTET, J.; CLIMENT, E.; BENAIGES, D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches. **Medicina Clinica**, v. 155, n. 6, p. 256–262, 2020.

PENG, A. et al. Comparison of the value of various complex indexes of blood cell types and lipid levels in coronary heart disease. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 10, n. December, p. 1–9, 2023.

PERAÇOLI J. C., COSTA M. L., C. R. C. ET AL. Pré-eclampsia – Protocolo 2023. **Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG)**, 2023.

PHIPPS, E. A.; THADHANI, R.; THOMAS BENZING, S. A. K. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies Elizabeth. **Journal of the National Medical Association**, v. 15, n. 5, p. 275–289, 2019.

PRÉCOMA, D. B. et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

PUERTO VALENCIA, L. M.; HE, Y.; WIPPERT, P. M. The changes of blood-based inflammatory biomarkers after non-pharmacologic interventions for chronic low back pain: a systematic review. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 25, n. 1, p. 1–14, 2024.

PURDY, J. C.; SHATZEL, J. J. The Hematologic Consequences of Obesity Johanna. **Eur J Haematol**, v. 106, n. 3, p. 306–319, 2022.

PUTTAIAH, A. et al. Inflammatory markers and their association with preeclampsia

among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Biochemistry**, v. 129, n. February, 2024.

RATHORE, M. et al. Serum Interleukin-4 and Interleukin-10 Levels as Biomarkers in the Early onset Pre-eclampsia. v. 14, n. 2, p. 129–134, 2024.

RAVINDRA, R. et al. Platelet Indices and Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) as Markers for Predicting COVID-19 Infection Severity. **Cureus**, v. 14, n. 8, p. 4–11, 2022.

ROBERTS, J. M. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 94, n. February, p. 102480, 2024.

RODRIGUES, C. DE F.; BOTHREL, G. B.; TURCI, M. A. Análise comparativa das diferentes ferramentas de estratificação de risco cardiovascular: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8733, 2021.

ROSS, E. A.; DEVITT, A.; JOHNSON, J. R. Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. August, p. 1–22, 2021.

RYBAK-KRZYSZKOWSKA, M. et al. From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia—A Comprehensive Literature Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, 2023.

SABIN. **Qual a importância dos biomarcadores no diagnóstico da pré-eclâmpsia?** Disponível em: <[https://blog.sabin.com.br/medicos/biomarcadores-no-diagnostico-da-pre-eclampsia/#:~:text=sFlt-1 \(fator solúvel de tirosina quinase-1\)&text=O desequilíbrio entre sFlt-1,de amostras de sangue materno](https://blog.sabin.com.br/medicos/biomarcadores-no-diagnostico-da-pre-eclampsia/#:~:text=sFlt-1%20(fator%20sol%C3%BAvel%20de%20tirosina%20quinase-1)&text=O%20desequil%C3%ADbrio%20entre%20sFlt-1,de%20amostras%20de%20sangue%20materno)>. Acesso em: 29 abr. 2025a.

SABIN. **Aterosclerose: entenda o que é e quais os impactos na sua saúde.** Disponível em: <<https://blog.sabin.com.br/saude/o-que-e-a-aterosclerose/>>. Acesso em: 7 jun. 2025b.

SANJABI, S. et al. Anti- and Pro-inflammatory Roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 In Immunity and Autoimmunity. **Curr Opin Pharmacol**, v. 9, n. 4, p. 447–453, 2009.

SCHERLINGER, M. et al. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. **Nature Reviews Immunology**, v. 23, n. 8, p. 495–510, 2023.

SHARMA, G.; LINDLEY, K.; GRODZINSKY, A. Cardio-Obstetrics: Developing a Niche in Maternal Cardiovascular Health. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 11, p. 1355–1359, 2020.

SŁAWEK-SZMYT, S. et al. Preeclampsia and Fetal Growth Restriction as Risk Factors of Future Maternal Cardiovascular Disease—A Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 20, 2022.

SRIALLURI, N. et al. Preeclampsia and Long-term Kidney Outcomes: An

Observational Cohort Study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 82, n. 6, p. 698–705, 2023.

TASOULI-DRAKOU, V. et al. Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Molecular Factors and Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1–17, 2025.

THANASSOULIS, G.; AZIZ, H. Aterosclerose - Doenças cardiovasculares - Manuais MSD edição para profissionais. **Manuais MSD edição para profissionais**, p. 1–19, 2022.

TORRES-TORRES, J. et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 1–24, 2024.

UMA, M. et al. Índices Hematológicos Inflamatórios , Doenças Cardiovasculares e Mortalidade: Uma Revisão Narrativa. v. 121, n. 7, p. 1–10, 2024.

UNIVERSIDADE DE WASHINGTON. **Recursos de dados do Estudo Global de Carga de Doenças 2019 (GBD 2019)**. Disponível em: <<https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>>. Acesso em: 15 maio. 2024.

VAN WIJK, X. M. R. et al. An Introduction to the Complete Blood Count for Clinical Chemists: Platelets. **Journal of Applied Laboratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 833–847, 2024.

VENKATESH, S. S. et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. **PLOS MEDICINE**, v. 19, n. 9 September, p. 1–30, 2022.

VILOTIĆ, A. et al. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, 2022.

VINHAS, P. A. R. et al. **O papel dos biomarcadores no diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares. Observatório De La Economía Latinoamericana**, 2024.

WITCHER, P. M. Preeclampsia: Acute complications and management priorities. **AACN Advanced Critical Care**, v. 29, n. 3, p. 316–326, 2018.

WU, K. et al. Impact of elevated first and second trimester white blood cells on prevalence of late-onset preeclampsia. **Heliyon**, v. 8, n. 11, p. 2–6, 2022.

WU, P. et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 10, n. 2, p. 1–47, 2017.

YAGEL, S. et al. Expert review: preeclampsia Type I and Type II. **American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM**, v. 5, n. 12, p. 1–10, 2023.

YANG, X. et al. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, 2023a.

YANG, Y. et al. Prognostic Value of Multiple Complete Blood Count-Derived Indices in Intermediate Coronary Lesions. **Angiology**, v. 76, n. 2, p. 1–13, 2023b.

YETIŞİR, A. et al. **Evaluation of inflammatory biomarkers and the ratio of hemoglobin-red cell distribution width in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors.** **Clinical Rheumatology**, 2024.

ZEIDAN, R. K. et al. The predictive role of inflammation indices derived from complete blood count in severe COVID-19 patients: a study from the United Arab Emirates. **Frontiers in Medicine**, v. 12, n. May, p. 1–10, 2025.

ZOET, G. A. et al. Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia. **Maturitas**, v. 82, n. 2, p. 153–161, 2015.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

ANEXO B - TCLE.- Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (mulheres com histórico de PE)

ANEXO C - TCLE.- Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (mulheres sem histórico de PE)

ANEXO D - Ficha de anamnese das participantes do estudo

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização genética, imunológica, hemostática, bioquímica e angiogênica de mulheres após terem apresentado pré-eclâmpsia em suas gestações.

Pesquisador: Patrícia Nessralla Alpoim

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 54887721.0.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.069.920

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda a projeto onde estuda-se a pré-eclâmpsia, "uma doença específica da gestação, caracterizada pelo desenvolvimento de hipertensão após a 20ª semana de gestação, em mulheres previamente normotensas, podendo ou não estar acompanhada de proteinúria". É proposto realizar um estudo prospectivo, com o objetivo de avaliar o risco cardiovascular de mulheres expostas a pré-eclâmpsia com intuito de retardar ou evitar o desenvolvimento da doença.

Nesta emenda foram alterados:

- 1) Projeto de pesquisa: alteração na metodologia, incluindo a realização de eletrocardiograma, ecocardiograma e ecodoppler de carótidas.
- 2) Cronograma: alteração nos prazos de coleta de dados e amostras biológicas, e também no período de análises laboratoriais e estatísticas.
- 3) TCLEs: inclusão de informações sobre os exames de eletrocardiograma, ecocardiograma e ecocoppler de carótidas.
- 4) Inclusão de pesquisadora na equipe.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar marcadores sanguíneos relacionados ao perfil genético, imunológico, hemostático, bioquímico e angiogênico de mulheres, 2 a 10 anos após apresentarem PE em suas gestações, e

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.069.920

correlacionar com o seu desfecho clínico, bem como de mulheres que não apresentaram PE em suas gestações, após o mesmo período de tempo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores do estudo, os RISCOS do projeto são: a coleta de sangue pode ocorrer uma leve dor localizada e formação de um pequeno hematoma. O sangue será coletado em três tipos de tubos e um pequeno desconforto pode ocorrer na troca de tubos. Para minimizar esse desconforto e a formação de hematomas, a coleta de sangue será realizada por um profissional experiente. Serão utilizados agulhas e tubos descartáveis, de forma que não há risco de contaminação. Após a coleta, será feita a compressão local para garantir o estancamento do sangramento. Não será realizada nova coleta de sangue.

Não foi atribuído risco devido aos procedimentos incluídos nesta emenda.

Quanto aos benefícios do estudo, as pesquisadoras relatam que as participantes terão acesso ao resultado dos seus exames laboratoriais, e poderão obter qualquer esclarecimento desejado sobre eles. A avaliação laboratorial auxiliará na prevenção do desenvolvimento de hipertensão crônica, aterosclerose e outras doenças cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e embolia pulmonar, por exemplo. Além disso, a participação no estudo permitirá uma melhor avaliação do risco cardiovascular de mulheres expostas à pré-eclâmpsia nesta população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A mudança na metodologia que o estudo propõe inclui a realização de eletrocardiograma, ecocardiograma e ecodoppler de carótidas e está bem justificada. Segundo as pesquisadoras, a realização destes exames permitirá obter informações sobre o músculo do coração (diâmetros e volumes das câmaras cardíacas, espessura das paredes, fração de ejeção), as válvulas cardíacas e os vasos ligados ao coração, verificar a presença de arritmias e aterosclerose nas carótidas. Essa análise contribui para a avaliação cardiovascular de mulheres com histórico de pré-eclâmpsia e prevenir o desenvolvimento de DCVe. O procedimento está bastante claro no TCLE e TALE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além dos documentos anteriormente apresentados e válidos apresentou-se:

Carta solicitando emenda.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.069.920

Parecer favorável da Câmara do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG.

Justificativa da emenda.

Projeto da emenda com roteiro de investigação.

Cronograma atualizado.

TALE e TCLE atualizados.

Recomendações:

Sugere-se modificar no TCLE e TALE a sigla COEP por CEP

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pelo exposto, somos pela aprovação da emenda ao projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2109768_E3.pdf | 23/03/2023 17:50:06 | | Aceito |
| Outros | Justificativa_emenda.pdf | 23/03/2023 17:48:48 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEs.pdf | 23/03/2023 17:47:18 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Orçamento | CartaEmenda.pdf | 23/03/2023 16:46:56 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.pdf | 23/03/2023 16:37:23 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_emenda.pdf | 14/06/2022 15:14:29 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.069.920

| | | | | |
|---|--|------------------------|--------------------------------|--------|
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | TermodeConstituicaodeBiorrepositorio.pdf | 05/05/2022 16:00:25 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Outros | Ficha_anamnese.pdf | 18/04/2022 16:06:04 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Declaração de concordância | Anuencia_Sofia_Feldman.pdf | 18/04/2022 16:04:07 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Outros | Parecer_consubistanciado_ACT.pdf | 03/01/2022 20:35:36 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Outros | Declaracao_aprovacao_ACT.pdf | 20/12/2021 00:43:53 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhadeRosto1.pdf | 10/12/2021 09:51:43 | THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 19 de Maio de 2023

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(maior com histórico de PE)

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA, IMUNOLÓGICA, HEMOSTÁTICA, BIOQUÍMICA E ANGIOGÊNICA DE MULHERES APÓS TEREM APRESENTADO PRÉ-ECLÂMPRIA EM SUAS GESTAÇÕES”, que tem como objetivo avaliar alguns aspectos da sua saúde de mulheres após a gestação. Serão formados dois grupos: no primeiro estarão as mulheres que tiveram pré-eclâmpsia, do qual você fará parte. O segundo grupo será formado por mulheres que tiveram gestações saudáveis e não apresentaram nenhuma complicação. Os resultados dessa pesquisa poderão contribuir para o melhor entendimento das consequências tardias causadas pela pré-eclâmpsia, uma doença específica da gestação, que apresenta riscos à saúde da mãe e do bebê. O intuito é a prevenção de doenças e a manutenção da saúde.

Para realizar este estudo, faremos uma entrevista de aproximadamente 30 minutos. Serão feitas algumas perguntas sobre a sua saúde, seus hábitos e doenças crônicas como hipertensão. Além da entrevista, serão avaliados peso, altura, circunferência da cintura e pressão sanguínea. Na segunda parte da pesquisa, pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte de 20 mL de sangue e de uma amostra de urina, a serem armazenados, por tempo indeterminado, em freezer a -80°C. O descarte do material será feito de forma adequada a evitar a contaminação do ambiente. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa, ou, se você concordar, em outros futuros. Na coleta de sangue pode ocorrer uma leve dor localizada e formação de um pequeno hematoma. O sangue será coletado em três tipos de tubos e um pequeno desconforto pode ocorrer na troca de tubos. Para minimizar esse desconforto e a formação de hematomas, a coleta de sangue será realizada por um profissional experiente. Serão utilizados agulhas e tubos descartáveis, de forma que não há risco de contaminação. Após a coleta, será feita a compressão local para garantir o estancamento do sangramento.

Os exames laboratoriais são muito importantes para a prevenção de doenças crônicas. Os resultados dos seus exames serão entregues a você de forma gratuita, e qualquer dúvida poderá ser esclarecida com os pesquisadores. Independentemente dos resultados dos exames, você não sofrerá qualquer tipo de discriminação ou estigmatização. Caso seja encontrada alguma alteração nos exames, você será avisada e orientada sobre o acompanhamento em um serviço de saúde pela equipe da pesquisa.

Não haverá nenhuma despesa para participar deste estudo, todos os custos serão arcados pelos pesquisadores. Você terá garantia de assistência, imediata, integral e gratuita pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da participação no estudo. Haverá indenização de qualquer dano decorrente da pesquisa.

O estudo pode ser esclarecido em qualquer aspecto que desejar, e você está livre para participar ou recusar-se a participar em qualquer momento e sem quaisquer prejuízos. Você pode ainda retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório quando desejar, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará quaisquer penalidades, tampouco mudança na forma de atendimento pelas pesquisadoras, que tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique sua participação não serão divulgados sem a sua permissão. O seu nome não será identificado em nenhuma publicação resultante dessa pesquisa. Os resultados obtidos quando essa pesquisa for finalizada, estarão à sua disposição.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Faculdade de Farmácia da UFMG, e a outra será fornecida a você. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de até 10 anos na sala 4141 da Faculdade de Farmácia da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Rubrica da participante: _____

Rubrica do pesquisador: _____

Patricia Nessralla
Assinado de forma digital por Patricia Nessralla
Alpoim:07114820631
11482063
Dados: 2022.12.01 14:59:08 -03'00'

Sua concordância em participar desse estudo é dada mediante assinatura desse termo, autorizando a coleta, armazenamento e utilização das amostras de sangue e urina. Você ficará com uma via desse termo. Os pesquisadores responsáveis se comprometem a cumprir integralmente o que está descrito neste termo e a esclarecer qualquer dúvida que possa surgir.

Eu, _____, portadora do documento de identidade _____, fui informada dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa e declaro que concordo em participar da pesquisa: “Caracterização genética, imunológica, hemostática, bioquímica e angiogênica de mulheres após terem apresentado pré-eclâmpsia em suas gestações”.

Recebi uma via deste termo assinado pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim desejar.

Concordo que o meu material biológico seja utilizado para esta pesquisa.

Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisas, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, de de .

Nome completo da participante

Assinatura da participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Dra. Patrícia Nessralla Alpoim

Endereço: Faculdade de Farmácia-UFMG, Bloco 3, Sala 4108. Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte/MG. CEP: 31270-901.

Telefone: (31) 3409-7492

E-mail: patnessralla@yahoo.com.br

Patricia Nessralla
Alpoim:07114820
631

Assinado de forma digital por
Patrícia Nessralla
Alpoim:07114820631
Dados: 2022.12.01 14:59:26
-03'00'

Assinatura do pesquisador responsável

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, a você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: (31) 3409 4592.

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa – Hospital Sofia Feldman

Rua Antônio Bandeira, 1060, prédio do Centro de Capacitação, sala 2. Bairro Tupi. Belo Horizonte/MG. CEP: 31844-130

E-mail: cep@sofiafeldman.org.br. Tel.: (31) 3408 2249

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(maior sem histórico de PE)

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA, IMUNOLÓGICA, HEMOSTÁTICA, BIOQUÍMICA E ANGIOGÊNICA DE MULHERES APÓS TEREM APRESENTADO PRÉ-ECLÂMPسيا EM SUAS GESTAÇÕES”, que tem como objetivo avaliar alguns aspectos da sua saúde de mulheres após a gestação. Serão formados dois grupos: no primeiro estarão as mulheres que tiveram pré-eclâmpسيا. Você fará parte do segundo grupo, formado por mulheres que tiveram gestações saudáveis e não apresentaram nenhuma complicação. Os resultados dessa pesquisa poderão contribuir para o melhor entendimento das consequências tardias causadas pela pré-eclâmpسيا, uma doença específica da gestação, que apresenta riscos à saúde da mãe e do bebê. O intuito é a prevenção de doenças e a manutenção da saúde.

Para realizar este estudo, faremos uma entrevista de aproximadamente 30 minutos. Serão feitas algumas perguntas sobre a sua saúde, seus hábitos e doenças crônicas como hipertensão. Além da entrevista, serão avaliados peso, altura, circunferência da cintura e pressão sanguínea. Na segunda parte da pesquisa, pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte de 20 mL de sangue e de uma amostra de urina, a serem armazenados, por tempo indeterminado, em freezer a -80°C. O descarte do material será feito de forma adequada a evitar a contaminação do ambiente. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa, ou, se você concordar, em outros futuros. Na coleta de sangue pode ocorrer uma leve dor localizada e formação de um pequeno hematoma. O sangue será coletado em três tipos de tubos e um pequeno desconforto pode ocorrer na troca de tubos. Para minimizar esse desconforto e a formação de hematomas, a coleta de sangue será realizada por um profissional experiente. Serão utilizados agulhas e tubos descartáveis, de forma que não há risco de contaminação. Após a coleta, será feita a compressão local para garantir o estancamento do sangramento.

Os exames laboratoriais são muito importantes para a prevenção de doenças crônicas. Os resultados dos seus exames serão entregues a você de forma gratuita, e qualquer dúvida poderá ser esclarecida com os pesquisadores. Independentemente dos resultados dos exames, você não sofrerá qualquer tipo de discriminação ou estigmatização. Caso seja encontrada alguma alteração nos exames, você será avisada e orientada sobre o acompanhamento em um serviço de saúde pela equipe da pesquisa.

Não haverá nenhuma despesa para participar deste estudo, todos os custos serão arcados pelos pesquisadores. Você terá garantia de assistência, imediata, integral e gratuita pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da participação no estudo. Haverá indenização de qualquer dano decorrente da pesquisa.

O estudo pode ser esclarecido em qualquer aspecto que desejar, e você está livre para participar ou recusar-se a participar em qualquer momento e sem quaisquer prejuízos. Você pode ainda retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório quando desejar, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará quaisquer penalidades, tampouco mudança na forma de atendimento pelas pesquisadoras, que tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique sua participação não serão divulgados sem a sua permissão. O seu nome não será identificado em nenhuma publicação resultante dessa pesquisa. Os resultados obtidos quando essa pesquisa for finalizada, estarão à sua disposição.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Faculdade de Farmácia da UFMG, e a outra será fornecida a você. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de até 10 anos na sala 4141 da Faculdade de Farmácia da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Rubrica da participante: _____

Rubrica do pesquisador: _____

Patricia
Nessralla
Alpoim:0
7114820
631

Assinado de
forma digital
por Patricia
Nessralla
Alpoim:071148
20631
Dados:
2022.12.01
14:58:29 -03'00'

Sua concordância em participar desse estudo é dada mediante assinatura desse termo, autorizando a coleta, armazenamento e utilização das amostras de sangue e urina. Você ficará com uma via desse termo. Os pesquisadores responsáveis se comprometem a cumprir integralmente o que está descrito neste termo e a esclarecer qualquer dúvida que possa surgir.

Eu, _____, portadora do documento de identidade _____, fui informada dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa e declaro que concordo em participar da pesquisa: “Caracterização genética, imunológica, hemostática, bioquímica e angiogênica de mulheres após terem apresentado pré-eclâmpsia em suas gestações”.

Recebi uma via deste termo assinado pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim desejar.

Concordo que o meu material biológico seja utilizado para esta pesquisa.

Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisas, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, de de .

Nome completo da participante

Assinatura da participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Dra. Patrícia Nessralla Alpoim

Endereço: Faculdade de Farmácia-UFMG, Bloco 3, Sala 4108. Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte/MG. CEP: 31270-901.

Telefone: (31) 3409-7492

E-mail: patnessralla@yahoo.com.br

Patrícia Nessralla
Alpoim:0711482
0631

Assinado de forma digital
por Patrícia Nessralla
Alpoim:07114820631
Dados: 2022.12.01
14:57:58 -03'00'

Assinatura do pesquisador responsável

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, a você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: (31) 3409 4592.

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa – Hospital Sofia Feldman

Rua Antônio Bandeira, 1060, prédio do Centro de Capacitação, sala 2. Bairro Tupi. Belo Horizonte/MG. CEP: 31844-130

E-mail: cep@sofiafeldman.org.br. Tel.: (31) 3408 2249.

“Caracterização genética, imunológica, hemostática, bioquímica e angiogênica de mulheres após terem apresentado pré-eclâmpsia em suas gestações”

| FICHA CLÍNICA | | |
|---|----------------------------------|--|
| Grupo: () PE () NT | Paciente n°: | Data: |
| Diagnóstico de pré-eclâmpsia: () Não () Sim, data do diagnóstico (mês/ano): | | |
| Nome: | | |
| Etnia: () Branca () Parda () Negra | Estado civil: | |
| Nacionalidade: | Naturalidade: | |
| Data de nascimento: | Idade (anos): | |
| Escolaridade: | Ocupação: | |
| Endereço: | | |
| Telefones: | | |
| E-mail: | | |
| CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO APRESENTADOS NA GESTAÇÃO | | |
| () Doença autoimune | () Diabetes | |
| () Doença hepática | () Câncer | |
| () Doença renal | () Distúrbios da coagulação | |
| () Doença cardiovascular | () Hipertensão arterial crônica | |
| ANTECEDENTES PESSOAIS | | |
| Doenças que provocaram internação ao longo da vida? | | |
| Cirurgias ao longo da vida? | | |
| Diagnóstico de doença crônica atual? Quando? Esteve doente por quanto tempo? | | |
| Medicamentos em uso? | | |
| Anticoncepcional: () Não () Sim, desde (mês/ano): | | |
| Menopausa: () Não () Sim: início em (mês/ano): | | |
| Tabagismo: () Não () Sim, desde (ano): | | |
| Uso de drogas: () Não () Sim, desde (ano): | | |
| Etilismo: () Não () Sim, desde (ano): | | Frequência: |
| ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS | | |
| N° de gestações: | N° de abortos: | N° de gestações ectópicas: |
| Quando foi sua primeira gestação (mês e ano do parto)? | | |
| Apresentou alguma doença durante essa gestação? | | |
| Precisou usar alguma medicação durante essa gestação? | | |
| Precisou ficar internada durante essa gestação? | | |
| () Parto normal | () Parto cesáreo | Peso do bebê: Sexo: () F () M |
| Idade gestacional do parto (semanas): | | |
| Quando foi sua segunda gestação (mês e ano do parto)? | | |

| | |
|---|--|
| Apresentou alguma doença durante essa gestação? | |
| Precisou usar alguma medicação durante essa gestação? | |
| Precisou ficar internada durante essa gestação? | |
| () Parto normal () Parto cesáreo | Peso do bebê: Sexo: () F () M |
| Idade gestacional do parto (semanas): | |
| Quando foi sua terceira gestação (mês e ano do parto)? | |
| Apresentou alguma doença durante essa gestação? | |
| Precisou usar alguma medicação durante essa gestação? | |
| Precisou ficar internada durante essa gestação? | |
| () Parto normal () Parto cesáreo | Peso do bebê: Sexo: () F () M |
| Idade gestacional do parto (semanas): | |
| ACOLHIMENTO DA GESTAÇÃO DE INTERESSE (mês/ano): _____ | |
| Gravidez foi planejada? () Sim () Não | |
| Teve rede de apoio? () Sim () Não | |
| Era o primeiro filho? () Sim () Não | |
| Mais de um filho na época? () Sim () Não | Quantidade: |
| Trabalhava fora? () Sim () Não | Carga horária (h/semana): |
| Qual atividade exercia? | |
| Caso tivesse outros filhos, onde/com quem eles ficavam para trabalhar? | |
| () Creche () Escola integral () Avós () Pai da criança () Outros: | |
| Estava em um relacionamento sério com o pai do bebê? | |
| () Sim () Não | |
| Como estava o relacionamento afetivo/convivência com o pai? | |
| () Ruim () Normal () Bom () Excelente | |
| Sentiu apoio do seu parceiro/pai do bebê? | |
| () Nenhum () Pouco () Muito | |
| Como se sentiu em relação a gravidez? | |
| () Triste () Feliz () Normal () Outro: | |
| Outras informações: | |
| INFORMAÇÕES SOBRE A GESTAÇÃO DE INTERESSE (mês/ano): _____ | |
| G/P _{normal} /P _{cesáreo} /A: | Gestação gemelar: () Sim () Não |
| Sexo do bebê: | Mesmo pai do filho anterior? |
| () Feminino () Masculino () Ambos | () Sim () Não () Não se aplica |
| Número de meses entre o último parto e o parto de interesse: | Parto prematuro? |
| | () Sim () Não () Não se aplica |
| Filhos vivos na época da gravidez de interesse: | |
| Idade gestacional (semanas) do diagnóstico de pré-eclâmpsia: () Não se aplica | |

Desfecho da gestação:

SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS NA GESTAÇÃO

- () Pressão arterial superior a 140/90 mmHg (pelo menos dois episódios)
- () Edema agudo de pulmão
- () Cefaleia irresponsiva a medicação
- () Epigastralgia
- () Escotoma
- () Proteinúria superior a 0,3 g/L em 24 horas; igual ou maior que 30 mg/dL em urina aleatória; igual ou maior que 2+ pelo método de fita (semiquantitativo)
- () Trombocitopenia ($\leq 100000 \text{ mm}^3$)
- () Creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL
- () Aumento da concentração das transaminases para o dobro da concentração normal

FATORES DE RISCO APRESENTADOS NA GESTAÇÃO

- () Pré-eclâmpsia em gestação anterior
- () Histórico de pré-eclâmpsia na família: () mãe () irmã () outro:
- () Primigesta
- () Primipaternidade
- () Doença renal crônica
- () Hipertensão arterial crônica (HAC)
- () Limite extremo de idade (≤ 18 anos e ≥ 35 anos)
- () Intervalo longo entre gestações (> 10 anos)
- () Gestação múltipla
- () Grupo sanguíneo AB Se não, qual o grupo sanguíneo:
- () Etnia não branca
- () Diabetes mellitus
- () IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$

AVALIAÇÃO CLÍNICAS

| | | | | | | | |
|-------|------|----------|----|----------|----|------------|----|
| Peso: | kg | Altura: | m | IMC: | | % gordura: | % |
| PA: | mmHg | Cintura: | cm | Abdômen: | cm | Quadril: | cm |

ALIMENTAÇÃO

- Toma refrigerante? () Sim () Não
- Consome peixes e frutos do mar? () Sim () Não Quantidade:
- Suplementação? () Sim () Não Qual?
- Leite e derivados? () Sim () Não Quantidade/dia:
- Castanhas, nozes, avelã, amendoim? () Sim () Não
- Ingestão diária de água: () Até 1L () 1 a 2 L () Mais de 2L
- Funcionamento do intestino:
- () Todos os dias () Dias alternados () 2 ou mais dias sem evacuar
- Consome alimentos integrais? () Sim () Não Quais:
- Toma algum chá? () Sim () Não Qual(is):
- Alergia alimentar? () Sim () Não Qual(is):
- Outras informações:

ANOTAÇÕES IMPORTANTES