

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas

Tháise Emilia Moreira da Silva

**HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPsia E DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES: avaliação de características físicas,  
clínicas, marcadores bioquímicos e hemostáticos**

BELO HORIZONTE

2023

Tháise Emilia Moreira da Silva

**HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPsia E DOENÇAS CARDIOVASCULARES:  
avaliação de características físicas, clínicas, marcadores bioquímicos e  
hemostáticos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Nessralla Alpoim

Co-orientadora: Profa. Dra. Jussara de Souza Mayrink Novais

BELO HORIZONTE

2023

S586h Silva, Thaíse Emilia Moreira da.  
Histórico de pré-eclâmpsia e doenças cardiovasculares [recurso eletrônico] : avaliação de características físicas, clínicas, marcadores bioquímicos e hemostáticos / Thaíse Emilia Moreira da Silva. – 2023.  
1 recurso eletrônico (97 f. : il.) : pdf

Orientadora: Patrícia Nessralla Alpoim.  
Coorientadora: Jussara de Souza Mayrink Novais.

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. Coração – Doenças – Teses. 3. Coagulação – Teses. 4. Marcadores biológicos – Teses. 5. Gravidez – Doenças – Teses. I. Alpoim, Patricia Nessralla. II. Novais, Jussara de Souza Mayrink. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 618.3



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

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**"Histórico de pré-eclâmpsia e doenças cardiovasculares: avaliação de características físicas, clínicas, marcadores bioquímicos e hemostáticos"**

**THAÍSE EMILIA MOREIRA DA SILVA**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia um de março de dois mil e vinte e três, 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:

**Debora Farias Batista Leite**

UFPE

**Maria das Graças Carvalho**

UFMG

**Jussara de Souza Mayrink Novais - Coorientadora**

UFMG

**Patricia Nessralla Alpoim - Orientadora**

UFMG

Belo Horizonte, 01 de março de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Nessralla Alpoim, Professora do Magistério Superior**, em 02/03/2023, às 12:27, 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 **Maria das Graças Carvalho, Professora Magistério Superior - Voluntária**, em 03/03/2023, às 12:20, 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 **Jussara de Souza Mayrink Novais, Professora do Magistério Superior**, em 03/03/2023, às 13:50, 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 **Debora Farias Batista Leite, Usuário Externo**, em 03/03/2023, às 14:06, 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 [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2084671** e o código CRC **DF195AD4**.

---

Referência: Processo nº 23072.208244/2023-95

SEI nº 2084671

## RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença de causa multifatorial, que acomete de 2 a 8% das gestações no mundo, caracterizada pelo surgimento de hipertensão em gestantes previamente normotensas, após a vigésima semana de gestação, acompanhada de proteinúria ou, na ausência desta, de lesões de órgãos alvo (trombocitopenia, insuficiência renal, alterações na função hepática, edema agudo de pulmão, cefaléia de início recente e irresponsiva à medicação, e alterações visuais). A PE é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) em mulheres. A hipertensão, o aumento do índice de massa corporal (IMC), alterações hemostáticas e no perfil lipídico, observados em mulheres com histórico de PE, contribuem para o surgimento de DCV. O inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (PAI-1) e o dímero-d (Di-D) são biomarcadores que refletem um estado de hipercoagulabilidade, ambiente propenso ao desenvolvimento de trombos e placas ateroscleróticas. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar características físicas (peso, IMC, percentual de gordura, pressão arterial (PA), circunferências de cintura, abdômen e quadril), biomarcadores bioquímicos (colesterol total - CT, lipoproteína de alta densidade - HDL, lipoproteína de baixa densidade - LDL, triglicérides - TG) e hemostáticos (PAI-1 e Di-D) em mulheres que tiveram PE, e correlacionar com o risco de DCV. Foram avaliadas 78 mulheres: 38 tiveram gestações de risco habitual (grupo MN) e 40 tiveram PE (grupo MP). As mulheres com histórico de PE, apresentaram valores significativamente aumentados para peso ( $p=0,02$ ), IMC ( $p<0,01$ ), percentual de gordura ( $p=0,02$ ), pressão arterial sistólica ( $p=0,02$ ), pressão arterial diastólica ( $p<0,01$ ), circunferência de cintura ( $p=0,01$ ), abdômen ( $p<0,01$ ), quadril ( $p=0,02$ ), LDL ( $p<0,01$ ) e valores reduzidos de HDL ( $p=0,03$ ). Não foram encontradas diferenças entre os grupos para CT ( $p=0,40$ ), TG ( $p=0,44$ ), PAI-1 ( $p=0,13$ ) e Di-D ( $p=0,83$ ). Estes resultados mostram a tendência ao aumento do risco de DCV em mulheres com histórico de PE e apontam para a necessidade de acompanhamento dessas mulheres ao longo de suas vidas, a fim de modificar o impacto do antecedente de PE sobre o risco de desenvolver DCV. Estudos com tamanhos amostrais maiores e análise de outros marcadores laboratoriais poderão contribuir para melhor entendimento do mecanismo pelo qual a ocorrência de PE pode determinar maior risco de DCV, bem como auxiliar na

criação de protocolos de acompanhamento dessas mulheres, sinalizando aspectos passíveis de serem modificados.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia; doenças cardiovasculares; hemostasia; coagulação; perfil lipídico; PAI-1; dímero-d.

## ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a multifactorial disease that complicates 2 to 8% of pregnancies worldwide, associated with new-onset hypertension in previously normotensive pregnant women after twenty weeks of pregnancy, accompanied by new-onset proteinuria or, in the absence, by severe features: thrombocytopenia, renal insufficiency, impaired liver function, pulmonary edema, new-onset headache unresponsive to medication, and visual symptoms. Hypertension, increased body mass index (BMI), hemostatic and lipid profile changes, frequently seen in women with a history of PE, contribute to the emergence of cardiovascular diseases (CVD). Type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and d-dimer (Di-D) are biomarkers that reflect a hypercoagulable state, which supports the development of atherosclerotic plaques and thrombi. The objective of this study was to evaluate physical characteristics (weight, BMI, fat percentage, blood pressure (BP), waist, abdomen and hip circumferences), biochemical biomarkers (total cholesterol - TC, high-density lipoprotein - HDL, low-density lipoprotein - LDL, triglycerides - TG) and hemostatics (PAI-1 and Di-D) in women with a history of PE, and correlate with CVD risk. Seventy-eight women were evaluated: 38 had normal-risk pregnancies (MN group) and 40 had PE (MP group). Women with a history of PE showed significantly increased values for the weight ( $p=0.02$ ), BMI ( $p<0.01$ ), fat percentage ( $p=0.02$ ), systolic blood pressure ( $p=0.02$ ), diastolic blood pressure ( $p<0.01$ ), waist circumference ( $p=0.01$ ), abdomen ( $p<0.01$ ), hip ( $p=0.02$ ), LDL ( $p<0.01$ ) and reduced HDL values ( $p=0.03$ ). No differences were found between groups for CT ( $p=0.40$ ), TG ( $p=0.44$ ), PAI-1 ( $p=0.13$ ), and Di-D ( $p=0.83$ ). These results show a tendency towards an increased risk of CVD in women with a history of PE and point to the need to monitor these women throughout their lives to modify the impact of the history of PE on the risk of CVD. Studies with larger sample sizes and analysis of other laboratory markers may contribute to a better understanding of the mechanism by which the occurrence of PE can determine a greater risk of CVD, as well as help create follow-up protocols for these women, signaling possible aspects to be modified.

Keywords: pre-eclampsia; cardiovascular diseases; hemostasis; coagulation; lipid profile; PAI-1; d-dimer.

## LISTA DE FIGURAS E FLUXOGRAMAS

<b>1 Fase de iniciação da coagulação (Adaptado de Hoffman &amp; Monroe, 2006).</b>	<b>23</b>
<b>2 Fase de amplificação da coagulação (Adaptado de Hoffman &amp; Monroe, 2006).</b>	<b>24</b>
<b>3 Fase de propagação da coagulação (Adaptado de Hoffman &amp; Monroe, 2006).</b>	<b>25</b>
<b>4 Delineamento experimental do estudo. Fonte: Dados da pesquisa.</b>	<b>33</b>
<b>5 Recrutamento e seleção das participantes. Fonte: dados da pesquisa.</b>	<b>36</b>
<b>6 Mediana e intervalo interquartil da concentração de PAI-1 dos grupos MN e MP.</b>	<b>45</b>
<b>7 Mediana e intervalo interquartil da concentração de PAI-1 dos grupos MN e MP.</b>	<b>45</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>1</b>	<b>Distribuição das participantes nos grupos MN e MP</b>	<b>42</b>
<b>2</b>	<b>Características clínicas das participantes dos grupos MN e MP</b>	<b>42</b>
<b>3</b>	<b>Parâmetros bioquímicos referentes ao perfil lipídico das participantes dos grupos MN e MP</b>	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>Parâmetros hemostáticos das participantes dos grupos MN e MP</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>Frequência de doenças crônicas nas participantes dos grupos MN e MP</b>	<b>46</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABC-HRP	Complexo avidina-biotina-peroxidase
AC	Anticorpos de captura
AD	Anticorpos de detecção
ADMA	L-Arginina Dimetil Assimétrica
ALT	Alanina aminotransferase
AP-t	Ativador do plasminogênio tecidual
AP-u	Ativador do plasminogênio tipo uroquinase
AST	Aspartato aminotransferase
AT	Antitrombina
AVC	Acidente vascular cerebral
CID	Coagulação intravascular disseminada
cm	Centímetros
COLTEC	Colégio Técnico da Universidade Federal de Minas Gerais
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DCV	Doenças cardiovasculares
DIC	Doença isquêmica do coração
Di-D	Dímero-d
DRC	Doença renal crônica
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>

ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EP	Embolia pulmonar
ERG	Escore de risco global para doenças cardiovasculares
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FAFAR	Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais
FC	Fatores da coagulação
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FII	Fator II da coagulação
FIIa	Fator II da coagulação ativado
FIX	Fator nove da coagulação
FIXa	Fator nove da coagulação ativado
FT	Fator tissular
FV	Fator V da coagulação
FVII	Fator VII da coagulação
FVIIa	Fator VII da coagulação ativado
FVIII	Fator FVIII da coagulação
FVIIIa	Fator VIII da coagulação ativado
FvW	Fator de von Willebrand
FX	Fator X da coagulação
FXa	Fator X da coagulação ativado

FXI	Fator XI da coagulação
FXIa	Fator XI da coagulação ativado
FXIIa	Fator XII da coagulação ativado
GBD	<i>Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors</i>
HAC	Hipertensão arterial crônica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana adquirida
HJK	Hospital Júlia Kubitschek
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
kg	Kilogramas
LDH	Lactato desidrogenase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
m	Metros
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
PAM	Pressão arterial média

PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
RPM	Rotações por minuto
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TAFI	Inibidor da fibrinólise ativado por trombina
TFPI	Inibidor da via do fator tissular
TG	Triglicérides
TGT	Teste de geração de trombina
TMB	Tetrametilbenzidina
TVP	Trombose venosa profunda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
µL	Microlitros
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>19</b>
2.1 A PRÉ-ECLÂMPسيا	19
2.1.1 DEFINIÇÃO	19
2.1.2 FATORES DE RISCO	20
2.1.3 FISIOPATOLOGIA	20
2.1.4 INCIDÊNCIA E REPERCUSSÕES MATERNAS	20
2.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES	21
2.3 MODELO CELULAR DA COAGULAÇÃO	22
2.3.1 A FIBRINÓLISE	25
2.4 PRÉ-ECLÂMPسيا E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES	26
2.4.1 PAI-1, DÍMERO-D E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES	27
2.4.2 PAI-1, DÍMERO-D NO HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPسيا	28
2.4.3 PAI-1 E DÍMERO-D NA ATROSCLEROSE	29
2.4.4 PREDIÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES APÓS A PRÉ-ECLÂMPسيا	30
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	32
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>33</b>
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	33
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O RECRUTAMENTO	34
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
4.4 RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DAS PARTICIPANTES	35
4.5 COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO FÍSICA	36
4.6 AMOSTRAS BIOLÓGICAS: COLETA E ARMAZENAMENTO	37
4.7 AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO	38
4.7.1 DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL TOTAL	38
4.7.2 DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL HDL	39
4.7.3 DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL LDL	39
4.7.4 DETERMINAÇÃO DOS TRIGLICÉRIDES	40
4.8 AVALIAÇÃO HEMOSTÁTICA	40
4.8.1 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PAI-1	40
4.8.2 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE DÍMERO-D	40
4.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	41
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>42</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>47</b>
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	47
6.2 PARÂMETROS LABORATORIAIS	49
6.2.1 PERFIL LIPÍDICO	49

6.2.2 PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS NA GESTAÇÃO	51
6.2.3 PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS APÓS A PRÉ-ECLÂMPsia	53
<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>57</b>
<b>8 LIMITAÇÕES</b>	<b>59</b>
<b>9 PERSPECTIVAS</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>61</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio específico da gestação, caracterizada pelo surgimento de hipertensão em mulheres previamente normotensas, a partir da vigésima semana de gestação, podendo ou não estar associada à proteinúria. Nos casos em que não há proteinúria, seu diagnóstico é confirmado pela presença de sinais e sintomas de lesão em órgãos alvo, como a trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ ), insuficiência renal (identificada pelo aumento da concentração de creatinina sérica), alteração da função hepática (caracterizada pelo aumento da atividade das transaminases no sangue), dor epigástrica persistente ou no quadrante superior direito, edema pulmonar, dor de cabeça irresponsiva a medicamentos e/ou alterações visuais. A resolução de PE se dá pela remoção da placenta, com o fim da gestação, entretanto, não significa o fim das consequências para as mulheres que a desenvolveram. A maior incidência de hipertensão arterial crônica (HAC) e outras doenças cardiovasculares (DCV) em mulheres anos após a ocorrência da PE vem motivando análises que confirmam a doença como importante fator de risco para desdobramentos ao longo da vida dessas mulheres.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), entre os anos de 2010 e 2015, 28% das mortes foram causadas por DCV. O gasto do Sistema Único de Saúde (SUS) com consultas, hospitalizações e tratamento das DCV chegou a R\$37,1 bilhões. Além disso, é necessário considerar as mortes precoces que ocorrem em decorrência dessas doenças, gerando uma perda significativa de indivíduos em idade produtiva (18 a 65 anos) (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

Benjamin *et al.* (2017) relataram que, embora as DCV apareçam mais tardiamente no sexo feminino (em média, 10 a 15 anos mais tarde), as mulheres que tiveram alguma doença hipertensiva da gestação, como a PE, têm um fator de risco a mais para desenvolvê-las. Apesar dos avanços no entendimento das alterações hemostáticas e inflamatórias na PE, muitas questões ainda precisam ser respondidas sobre as consequências tardias da doença.

Estudos recentes mostraram um aumento de incidência de DCV nas mulheres acometidas pela PE anos atrás (BEHRENS *et al.*, 2017; BROUWERS *et al.*, 2018;

BENSCHOP, DUVEKOT, LENNEP, 2019). Por isso, é necessário acompanhar periodicamente a saúde da mãe, criando estratégias de prevenção do surgimento dessas doenças. A avaliação de marcadores laboratoriais em mulheres que foram acometidas pela PE pode contribuir significativamente para a compreensão do prognóstico e para o controle dos efeitos tardios da doença.

A Faculdade de Farmácia (FAFAR) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) conta com um atuante grupo de pesquisa, consolidado há mais de 20 anos pela professora Dra. Luci Maria Sant'Ana Dusse, que estuda a PE, sua fisiopatologia, fatores de riscos, consequências imediatas e tardias, bem como outros aspectos relacionados à gestação. Dissertações, teses e artigos científicos foram elaborados e publicados pelos integrantes do grupo. Atualmente, destaca-se a professora Dra. Patrícia Nessralla Alpoim na condução dos estudos sobre o tema. Em seu mestrado e doutorado, a professora Patrícia participou da construção de um banco de dados em que foram determinados vários marcadores sanguíneos relacionados aos aspectos genéticos, imunológicos, hemostáticos bioquímicos e angiogênicos de mulheres com PE, bem como de gestantes normotensas, entre os anos de 2008 e 2011. Destacam-se os biomarcadores hemostáticos relacionados à coagulação: dímero-d (Di-D), que se mostrou aumentado em mulheres durante a PE e após a doença, em relação às normotensas (DUSSE *et al.*, 2013; LUCENA *et al.*, 2019) e o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), que também se mostrou aumentado na PE (PINHEIRO *et al.*, 2014).

Os marcadores laboratoriais citados, já avaliados pelo grupo de pesquisa, foram estudados durante a gestação (normotensa ou não), mas pouco aplicados ao contexto dos efeitos tardios da PE. Estudos envolvendo aspectos clínicos e laboratoriais de mulheres com histórico de PE ainda são escassos, bem como a atenção dada à necessidade de um acompanhamento periódico dessas mulheres. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis do Di-D e do PAI-1, relacioná-los com os níveis de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides (TG), marcadores bioquímicos referentes ao perfil lipídico, e com o risco de desenvolvimento de DCV em mulheres diagnosticadas com PE entre 2008 e 2016.

Alguns autores já avaliaram mulheres com histórico de PE, por meio da análise do perfil lipídico e de marcadores hemostáticos como o PAI-1 e o Di-D, mas os resultados encontrados são heterogêneos, em razão da variação das características das populações estudadas. Portanto, faz-se mister o desenvolvimento de novos estudos que avaliem o risco CV de mulheres com histórico de PE, bem como a avaliação de marcadores laboratoriais como possíveis alvos para o diagnóstico, acompanhamento, prognósticos e entendimento da fisiopatologia dos tecidos comprometidos. A determinação do PAI-1 e do Di-D em mulheres com histórico de PE, associada ao acompanhamento médico periódico, poderá retardar ou até mesmo evitar o desenvolvimento de HAC, aterosclerose e outras patologias relacionadas, como o infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar (EP), por exemplo.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 A PRÉ-ECLÂMPسيا**

#### **2.1.1 DEFINIÇÃO**

A PE é uma doença específica da gestação, caracterizada pelo surgimento de hipertensão em mulheres previamente normotensas, a partir da vigésima semana de gestação, podendo ou não estar associada à proteinúria. A hipertensão é definida pela pressão arterial sistólica (PAS) igual ou maior que 140 mmHg, e pressão arterial diastólica (PAD) igual ou maior que 90 mmHg, aferida em pelo menos duas ocasiões com intervalo mínimo de 4 horas entre elas. O aumento da PAS para valores iguais ou superiores a 160 mmHg e/ou da PAD para 110 mmHg ou mais, é considerado um critério de gravidade da doença. A proteinúria refere-se à eliminação de proteínas na urina, que pode ser mensurada de três formas: presença de 300 mg ou mais na proteinúria de 24 horas, relação proteinúria/creatininúria igual ou maior que 0,3 mg/dL, ou leitura igual ou maior que 2+ (duas cruzes) na determinação de proteínas por fita reagente (ACOG, 2020).

Nos casos em que não há proteinúria, o diagnóstico da PE é confirmado pela presença de sinais e sintomas de lesão em órgãos alvo, que são trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>), creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL, elevação de transaminases para níveis maiores que duas vezes o valor laboratorial utilizado como referência (ou superiores a 60 U/L), dor epigástrica, dor no quadrante superior direito, edema pulmonar agudo, dor de cabeça irresponsiva a medicamentos e/ou alterações visuais (escotomas e/ou turvação visual) (ACOG, 2020).

A PE é classificada como precoce quando os sinais e sintomas têm início até o final da 33ª semana de gestação. A forma tardia, mais frequente, ocorre quando os sinais se iniciam durante ou após a 34ª semana. Quanto mais precoce o início dos sintomas, piores são os desfechos maternos e fetais (VON DADELSZEN, MAGEE, ROBERTS, 2003).

### **2.1.2 FATORES DE RISCO**

Dentre os fatores de risco para a PE, destacam-se a nuliparidade, gestação gemelar, histórico prévio de PE, reprodução assistida, HAC, diabetes anterior à gestação, doença renal crônica (DRC), trombofilia, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, índice de massa corporal (IMC) superior a 30, apnéia obstrutiva do sono e idade materna maior que 35 anos (ACOG, 2020).

### **2.1.3 FISIOPATOLOGIA**

A PE cursa com alterações vasculares, hematológicas, hepáticas e renais. Em decorrência do desbalanço dos vasodilatadores óxido nítrico e prostaciclina, e dos vasoconstritores tromboxano  $A_2$  e endotelinas, ocorrem vasoespasmos no sistema circulatório (APLIN *et al.*, 2020). As lesões endoteliais causadas pelo aumento da pressão sanguínea induzem a ativação das plaquetas, que começam a se agregar por toda a circulação, fazendo com que a mulher apresente um quadro de trombocitopenia e, em alguns casos, coagulação intravascular disseminada (CID) (FREITAS *et al.*, 2013). As enzimas hepáticas, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), são liberadas na circulação periférica devido a lesões hepáticas geradas pela hipertensão periportal. A hemólise, causada pelo cisalhamento das células sanguíneas com o endotélio, provoca a liberação da enzima lactato desidrogenase (LDH), aumentando seus níveis no sangue. Por fim, a vasoconstrição disseminada e a lesão aguda do endotélio renal levam ao aumento da permeabilidade tubular e redução da taxa de filtração glomerular, resultando em proteinúria e acúmulo de substâncias como a creatinina e o ácido úrico (HENNESSY, MAKRIS, 2011; SVENNINGSEN *et al.*, 2013).

### **2.1.4 INCIDÊNCIA E REPERCUSSÕES MATERNAS**

A PE ocorre em 2 a 8% das gestações no mundo e é uma das principais causas de complicações e morte materna e fetal. A doença pode evoluir rapidamente para

quadros mais graves, como a eclâmpsia e a síndrome *HELLP* (*Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet*). A eclâmpsia é diagnosticada quando, na ausência de epilepsia prévia, a gestante apresenta convulsões em decorrência da elevação da pressão arterial (PA). Durante um episódio de convulsão, podem ocorrer hipóxia cerebral, traumas em qualquer parte do corpo, AVC hemorrágico e asfixia por aspiração de saliva. Nesses casos, o risco de morte materna aumenta significativamente. A síndrome *HELLP* é caracterizada por hemólise, aumento da atividade das enzimas hepáticas no sangue e baixa contagem de plaquetas. Trata-se de uma evolução grave da PE, também responsável por aumentar significativamente a morbidade e mortalidade materna e fetal (ACOG, 2020).

## 2.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES

Segundo o Estudo GBD (*Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors*), que reúne e analisa dados globais sobre doenças, danos à saúde, fatores de riscos e mortes desde 1990, as DCV são a principal causa de morte no mundo. No Brasil, em 2019, a doença isquêmica do coração (DIC) foi a primeira causa de morte em mulheres, sendo responsável por 12,03% delas, seguida pelo AVC, ocasionando 10,36% das mortes (VADUGANATHAN *et al.*, 2022).

Dentre os fatores de risco para DCV em mulheres brasileiras, se destacam a HAC, o aumento do IMC, da glicemia de jejum e de LDL sérico (GBD, 2019; OLIVEIRA e WENGER, 2022). Nos últimos anos, o aumento do IMC é um fator de risco que vem ganhando relevância, já que está diretamente relacionado com o desenvolvimento de HAC, diabetes e dislipidemia em mulheres (BRANT *et al.*, 2022). Em 2019, 62,6% das mulheres brasileiras maiores de 18 anos apresentavam excesso de peso, e 29,5%, obesidade, sendo que a prevalência é maior com o avançar da idade (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Behrens *et al.* (2017) mostrou que mulheres que tiveram alguma doença hipertensiva da gravidez têm um risco aumentado de 2 a 8 vezes para o desenvolvimento de HAC, mesmo após 20 anos ou mais da realização do parto. BROUWERS *et al.* (2018) observaram, além da HAC, risco aumentado para DIC, AVC e insuficiência cardíaca (IC). Por isso, a PE é considerada um fator de risco

para o desenvolvimento de DCV em mulheres ao longo da vida (BELLAMY *et al.*, 2007; BROWN *et al.*, 2013; VIRANI *et al.*, 2021). Cumpre ressaltar que a atualização das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020) já inclui o antecedente pessoal de PE como fator de risco para HAC (BARROSO *et al.*, 2021).

Durante e após a PE, ocorre um espessamento das camadas média e íntima das carótidas (MILIC *et al.*, 2017; GAROVIC *et al.*, 2017). Em um estudo, Zoet *et al.* (2018) demonstraram que, 10 a 20 anos após a doença, 47% das mulheres apresentaram placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, e 26%, estenose significativa. Esses dados revelam a importância do acompanhamento, ao longo da vida, da mulher com histórico de PE, para que seja realizado um trabalho de prevenção para a ocorrência de DCV como a HAC, a aterosclerose e outras condições que podem ser desencadeadas por esse quadro.

### 2.3 MODELO CELULAR DA COAGULAÇÃO

Hemostasia é o conjunto de processos que atuam mantendo o equilíbrio entre fatores pró-coagulantes, anticoagulantes e a fibrinólise. Seu objetivo é promover a formação de um coágulo de fibrina, responsável por cessar sangramentos quando há lesão vascular, e removê-lo após a restauração do vaso (LAPELUSA e DAVE, 2022).

A cascata da coagulação consiste na ativação sequencial de uma série de zimogênios presentes no sangue: os FC. Essas reações estão organizadas em três etapas, que ocorrem simultaneamente *in vivo*: iniciação, amplificação e propagação. A iniciação (**Figura 1**) se dá no momento em que um vaso sanguíneo é lesionado, fazendo com que o sangue extravase e entre em contato com componentes da matriz extracelular, como o colágeno. As plaquetas começam a ser ativadas quando se ligam ao colágeno, iniciando a formação de agregados plaquetários no local da lesão. O fator tissular (FT), também conhecido como tromboplastina, é uma proteína transmembrana, presente em diversas células adjacentes ao vaso sanguíneo, que atua como cofator na ativação do fator VII da coagulação (FVII), presente no sangue extravasado. A ligação entre FT e FVII ativado (FVIIa) forma um complexo (FT/FVIIa) responsável pela ativação de dois outros zimogênios: os fatores X (FX) e

IX (FIX) da coagulação. O FX ativado (FXa) ativa e se liga ao fator V (FV), formando o complexo protrombinase (FXa/FVa), que promove a conversão de uma pequena quantidade de protrombina, ou fator II (FII), em trombina, também chamada de fator II ativado (FIIa). Tudo isso ocorre no entorno das células adjacentes à lesão vascular, onde o FT está sendo exposto ao sangue extravasado (HOFFMAN *et al.*, 1995).

## INICIAÇÃO

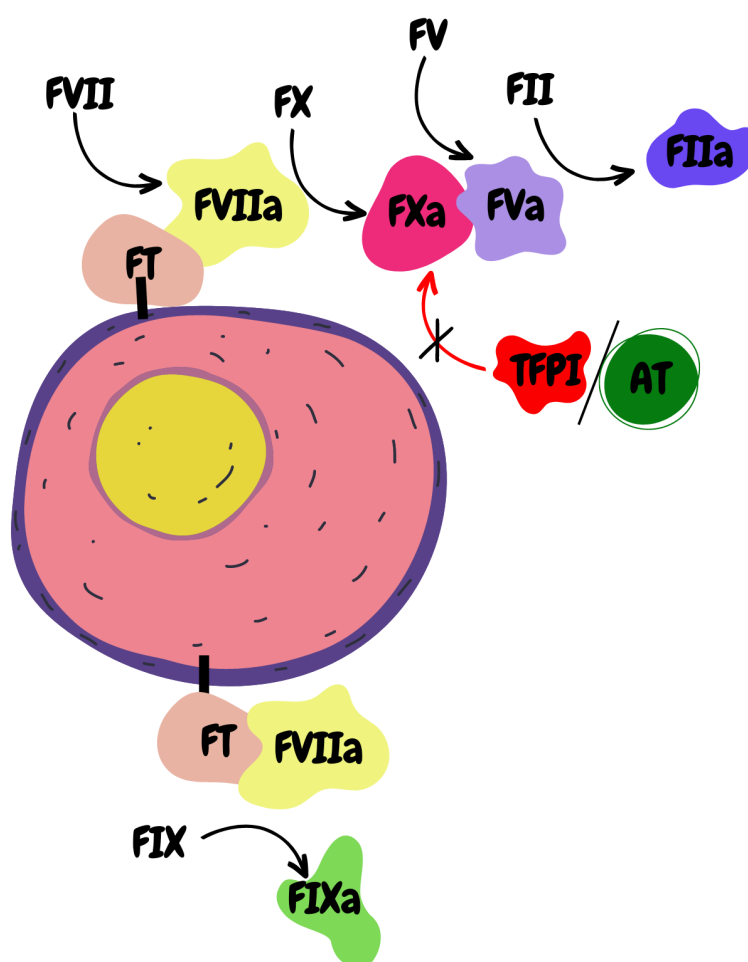


Figura 1 - Fase de iniciação da coagulação (Adaptado de Hoffman & Monroe, 2006).

A pequena quantidade de trombina formada na iniciação tem a função de ativar completamente as plaquetas e os FC, para gerar uma quantidade abundante de trombina, suficiente para produzir toda a fibrina necessária para formar um coágulo estável (MONROE; HOFFMAN; ROBERTS, 1996; OLIVER *et al.*, 1999). Na fase de

amplificação (**Figura 2**), a trombina ativa as plaquetas, o FV, o fator XI (FXI), desliga o fator VIII (FVIII) de seu transportador, o fator de von Willebrand (FvW), e ativa-o.

## AMPLIFICAÇÃO

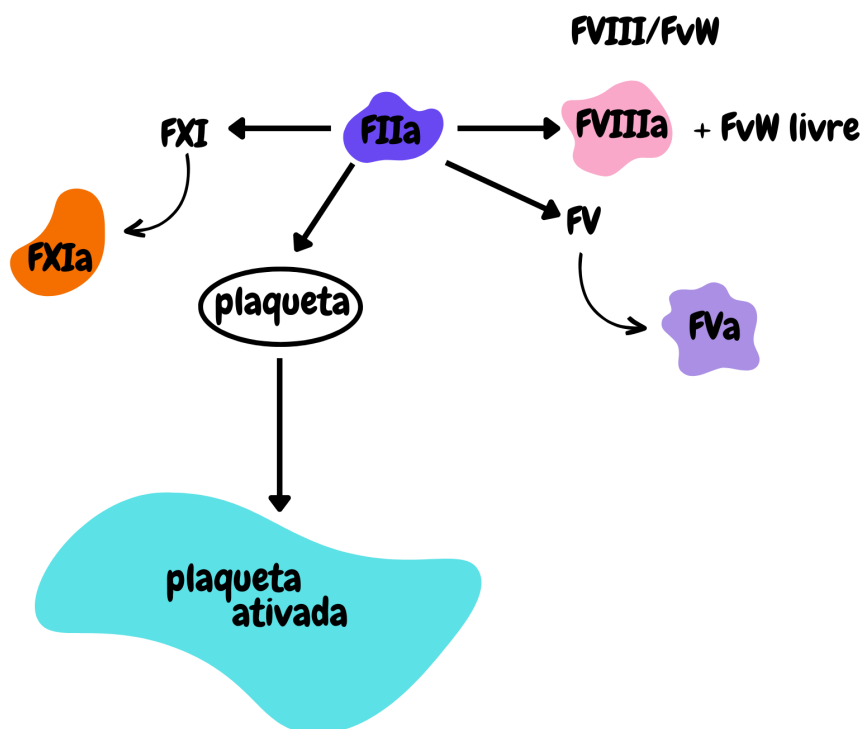


Figura 2 - Fase de amplificação da coagulação (Adaptado de Hoffman & Monroe, 2006).

O FXa é rapidamente inibido pelo inibidor da via do fator tissular (TFPI) e pela antitrombina (AT) quando se dissocia das células que estão expressando o FT (**Figura 1**). Para garantir que o processo de coagulação continue acontecendo, inobstante a essa inibição, o FIX ativado (FIXa) pelo complexo TF/FVIIa e pelo fator XI ativado (FXIa) ligado às plaquetas, se difunde livremente pela superfície das plaquetas adjacentes, exercendo ação pró-trombótica. Na fase de propagação (**Figura 3**), o FIXa interage com o fator VIII ativado (FVIIIa) na superfície das plaquetas ativadas, forma o complexo tenase (FIXa/FVIIIa), que amplifica a ativação do FX, e desencadeia uma produção intensa de trombina e a clivagem do fibrinogênio em fibrina em grande quantidade (HOFFMAN *et al.*, 1995).

# PROPAGAÇÃO

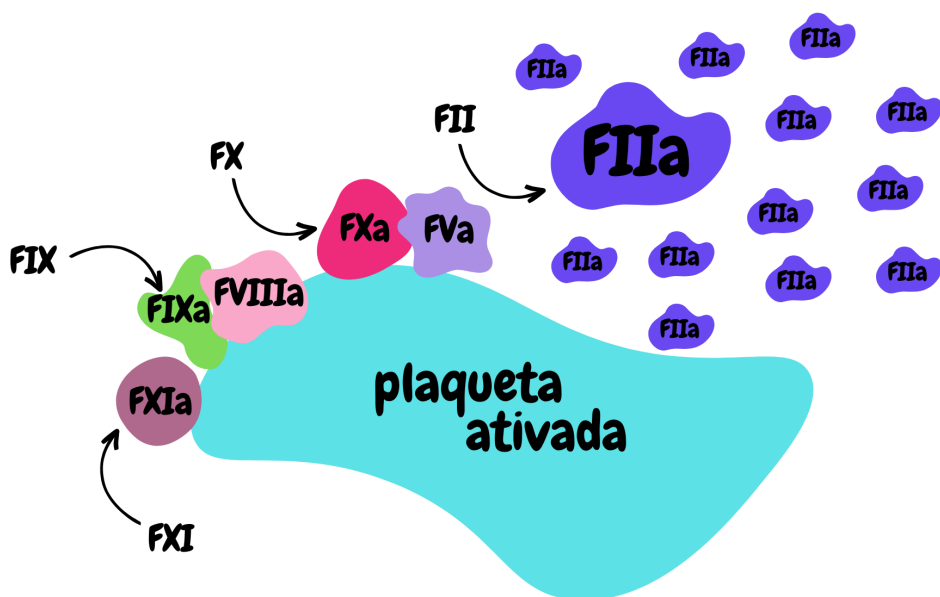


Figura 3 - Fase de propagação da coagulação (Adaptado de Hoffman & Monroe, 2006).

A agregação das plaquetas no sítio da lesão, onde o FT está exposto e em contato com o sangue extravasado, cria o ambiente adequado para que a ativação sequencial dos FC aconteça nos arredores da lesão. A superfície das plaquetas dá suporte para que a propagação aconteça, gerando a explosão de produção de trombina necessária para a formação do coágulo de fibrina estável (FALATI *et al.*, 2002).

## 2.3.1 A FIBRINÓLISE

O sistema fibrinolítico é responsável por remover os coágulos formados após a restauração do tecido lesionado, gerando o equilíbrio hemostático necessário para o bom funcionamento do organismo. Sua ativação se inicia ainda durante a formação do coágulo, e culmina com a conversão do plasminogênio em plasmina, enzima responsável pela degradação da fibrina. Isso evita o depósito excessivo de fibrina nos vasos, que está associado ao desenvolvimento de aterosclerose e outras doenças tromboembólicas (HOFFMAN e MONROE, 2007).

A trombina, que começa a ser formada ainda na fase de iniciação da coagulação, além de ter ação pró-trombótica, também participa da ativação do sistema fibrinolítico, induzindo a liberação, pelo endotélio, do ativador do plasminogênio tecidual (AP-t) (HARPER, 2013; SIQUEIRA, SIQUEIRA-FILHO, LAND, 2017). Ao mesmo tempo, serino proteases, como o fator XII ativado (FXIIa) e a plasmina, promovem a ativação de outra enzima: o ativador do plasminogênio tipo uroquinase (AP-u). Esses dois ativadores do plasminogênio, AP-t e AP-u, atuam convertendo o plasminogênio em plasmina e, conseqüentemente, induzindo a degradação da fibrina, dando origem a uma variedade de produtos solúveis, como por exemplo, o Di-D (BAETEN *et al.*, 2010; HARPER, 2013).

O Di-D é o menor fragmento solúvel gerado a partir da degradação da fibrina pela plasmina. O aumento da concentração deste biomarcador no sangue evidencia um maior *turnover* da fibrina, que está diretamente relacionada com a ativação da coagulação e situações de hipercoagulabilidade (EICHINGER, 2005).

A fibrinólise é regulada por proteases, principalmente pelo PAI-1, sintetizado por células endoteliais, células do baço, macrófagos, hepatócitos e adipócitos (LOSKUTOFF e SAMAD, 1998). O PAI-1 se liga ao AP-t e ao AP-u, reduzindo a conversão de plasminogênio em plasmina e a fibrinólise (SPRENGERS e KLUFT, 1987; MARGETIC, 2012). O aumento de PAI-1 na circulação está associado à maior ocorrência de aterosclerose e trombose (HUBER *et al.*, 2001), em decorrência da falta de degradação e acúmulo dos coágulos de fibrina nos vasos (DAWSON e HENNEY, 1992; XIAO *et al.*, 1997).

## **2.4 PRÉ-ECLÂMPSIA E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Apesar da resolução da PE com a realização do parto e remoção completa da placenta, os efeitos tardios dessa doença na saúde da mulher têm sido evidenciados e ganhado destaque (TURBEVILLE e SASSER, 2020). Estudos mostraram que a mulher com histórico de PE apresenta maior risco de HAC, AVC, IAM e morte por algum evento CV (SELVAGGI *et al.*, 1988; WILSON, 2003; GAROVIC *et al.*, 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mulheres com histórico de PE apresentam risco aumentado para AVC hemorrágico (WHO, 1996) e trombose venosa profunda (TVP) (WHO, 1995). Em 2011, a Associação Americana do Coração reconheceu a PE como um fator de risco independente para DCV (MOSCA *et al.*, 2011) e, em 2014, para AVC (BUSHNELL *et al.*, 2014). No Brasil, a SBC reconheceu a PE como um dos fatores que podem modificar o risco CV de pacientes hipertensas (BARROSO *et al.*, 2021).

A relação entre a PE e o desenvolvimento de DCV a longo prazo vem sendo estudada e evidenciada (GAROVIC *et al.*, 2010; VAN RIJN *et al.*, 2013; SCANTLEBURY, HAYES, 2014; PAAUW *et al.*, 2016). De acordo com a SBC, a HAC é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DCV (OLIVEIRA e WENGER, 2022). Sabe-se que a taxa de HAC é maior em mulheres com histórico de PE (ENGELAND *et al.*, 2015; VEERBEEK *et al.*, 2015).

Embora a PE esteja bem definida como fator de risco para DCV, ainda há muitas lacunas na construção desse entendimento. Não é possível precisar o momento em que o comprometimento CV tem início, quando o aumento da pressão irá acontecer após a PE, como o risco de HAC muda com o passar dos anos, de que forma o acompanhamento dessas mulheres deve acontecer e qual exame laboratorial ou imagiológico é capaz de prever as DCV. Da mesma maneira, não há grandes estudos que demonstrem o impacto das mudanças de hábitos de vida sobre o risco de DCV nas mulheres com histórico de PE (BEHRENS *et al.*, 2017).

#### **2.4.1 PAI-1, DÍMERO-D E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

O sistema vascular trabalha para que haja um balanço entre fatores pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos, garantindo que não haja hemorragias, nem acúmulo de coágulos nos vasos, que podem levar a doenças aterotrombóticas. Thøgersen *et al.* (1998) observaram que a concentração de PAI-1 pode ser aplicada na predição de IAM em homens e mulheres. O aumento do PAI-1, com sua ação antifibrinolítica, pode favorecer a formação de trombos e o desenvolvimento de doenças tromboembólicas e CV (SILLEN e DECLERCK, 2020). Sua produção depende de fatores genéticos, mas pode ser estimulada pela

presença de resistência à insulina, diabetes e hipertrigliceridemia. O aumento da concentração plasmática de PAI-1 está relacionado com o aumento da incidência de doenças coronarianas agudas como angina, IAM (THÖGERSEN *et al.*, 1998), e morte súbita de causa CV (LANDIN, TENGBORN, SMITH, 1990; HUBER *et al.*, 2001).

O Di-D é um preditor de DCV bastante consistente (STEGNAR, VENE, BOZIC, 2003), já bem estabelecido como marcador laboratorial de grande utilidade na investigação de diversas condições clínicas, como TVP, EP (WELLS, 2007), CID (TAYLOR *et al.*, 2001; TRIPODI, 2011), IAM (RIDKER *et al.*, 1994), fibrilação atrial (OLDGREN *et al.*, 2016; RUFF *et al.*, 2016), dissecação aórtica (CUI, JING, ZHUANG, 2015; WATANABE *et al.*, 2016), no acompanhamento de terapia anticoagulante (VERHOVSEK *et al.*, 2008; DOUKETIS *et al.*, 2010; MILIC *et al.*, 2017) e do risco de DCV em indivíduos vivendo com o vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) (KULLER *et al.*, 2008; HAMLYN *et al.*, 2015). A pandemia do SARS-CoV-2, doença que provoca um estado de hipercoagulabilidade, trouxe o Di-D à prática clínica rotineira, aplicado como biomarcador do prognóstico da infecção viral (ROSTAMI, MANSOURITORGHABEH, 2020; IBA *et al.*, 2020), inclusive em mulheres grávidas (RONNJE *et al.*, 2020).

#### **2.4.2 PAI-1, DÍMERO-D NO HISTÓRICO DE PRÉ-ECLÂMPSIA**

Os biomarcadores, PAI-1 e Di-D, já foram avaliados durante a gestação e correlacionados com o desenvolvimento de PE (PINHEIRO *et al.*, 2012; MARCQ *et al.*, 2014; ABDELGADIR; GAUFRI, 2017; LUCENA *et al.*, 2019; CHOWDHURY, MAHJABEEN, 2021; AGERSNAP, NISSEN, HVAS, 2022; ZHAI *et al.*, 2022). Por outro lado, pouco se sabe sobre o comportamento e participação deles nos efeitos tardios da doença, e sua possível utilização como preditores do desenvolvimento de DCV. Portelinha *et al.* (2009) reportaram que a concentração plasmática de Di-D é significativamente maior em mulheres, seis anos após terem tido PE, independentemente da presença de HAC.

Sabe-se que o histórico de PE está relacionado a maiores taxas de obesidade, aumento da glicemia de jejum, resistência à insulina e dislipidemia, distúrbios

característicos na síndrome metabólica (SATTAR, 2002) e que aumentam o risco de DCV (SMITH *et al.*, 2009; YANG *et al.*, 2015; RUFF *et al.*, 2016). Estes e outros fatores, como o aumento do IMC, da razão cintura/quadril, dos TG e a redução de HDL, provocam o aumento da produção de PAI-1 (JUHAN-VAGUE, THOMPSON, JESPERSEN, 1993; MARGAGLIONE *et al.*, 1998; LANDIN, TENGBORN, SMITH, 1990; HENRY *et al.*, 1998).

### **2.4.3 PAI-1 E DÍMERO-D NA ATEROSCLEROSE**

As DCV são eventos frequentemente decorrentes da aterosclerose, caracterizada pelo depósito de gordura, material fibrótico e cálcio na camada íntima das artérias formando placas que, com o tempo, podem invadir e obstruir o vaso ou se desprenderam, liberando trombos. A obstrução da artéria por um ateroma ou por um trombo pode gerar eventos isquêmicos no tecido, provocando IAM, AVC, ou EP, por exemplo (LIBBY *et al.*, 2019).

A aterosclerose se inicia com o aumento dos níveis séricos de LDL, que se acumulam na camada íntima das artérias (BORÉN, WILLIAMS, 2016) e sofrem processos de oxidação (FERENCE *et al.*, 2017). As espécies reativas de oxigênio geradas promovem inflamação e ativação do sistema imunológico (GISTERÅ, HANSSON, 2017). Monócitos são atraídos para a camada íntima (por meio da ação de quimiocinas liberadas pelas células endoteliais), amadurecem em macrófagos e fagocitam as partículas de LDL, se tornando células espumosas. Linfócitos T também são atraídos para a camada íntima e induzem a migração de células musculares lisas da camada média das artérias para a íntima, provocando, por fim, a ativação da cascata da coagulação e agregação de plaquetas em decorrência da lesão e inflamação geradas na parede da artéria (LLORENTE-CORTÉS, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, BADIMON, 2000). Monócitos presentes no ateroma podem, ainda, expressar FT em sua superfície ou liberá-lo ligado a corpos apoptóticos produzidos, colaborando com a ativação da cascata da coagulação (RAUTOU *et al.*, 2011). Na placa aterosclerótica, podem ser encontrados todos os FC, evidenciando a importante atuação da cascata da coagulação na aterosclerose (KRYCHTIUK *et al.*, 2013). Uma vez estabelecida, a placa aterosclerótica se

desenvolve pelo acúmulo de células (especialmente macrófagos e células musculares) e lipídeos (BENNETT, SINHA, OWENS, 2016).

O Di-D já foi estudado no contexto da aterosclerose (CHOI *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2022) e doenças relacionadas, como EP (VAN ES *et al.*, 2016) AVC (HAAPANIEMI e TATLISUMAK, 2009; ALVAREZ-PEREZ, CASTELO-BRANCO, ALVAREZ-SABIN, 2011) e TVP (KEARON, KAHN, 2020). Da mesma forma, o PAI-1 também já foi estudado na avaliação de eventos aterotrombóticos (DAWSON e HENNEY, 1992; VAUGHAN, 2005), de aterosclerose nas artérias carótidas (CARRATALA *et al.*, 2017), e de IAM (COLLET *et al.*, 2003). Segundo Yamamoto *et al.* (2005), o PAI-1 participa do processo de formação e progressão de placas ateroscleróticas, induzindo a proliferação das células musculares lisas e a neovascularização, além de reduzir a proteólise e favorecer o acúmulo de material fibrótico na placa aterosclerótica.

#### **2.4.4 PREDIÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES APÓS A PRÉ-ECLÂMPسيا**

Ainda não se sabe quanto tempo após o parto deve-se idealmente iniciar o rastreamento para HAC e DCV em mulheres que tiveram PE, e quais marcadores devem ser avaliados com esse objetivo (MOSCA *et al.*, 2011; SHENNAN e DUHIG, 2015). Alguns autores encontraram resultados divergentes, observados em diferentes populações e períodos após a resolução da PE. Heidema *et al.* (2019) observaram um aumento de HAC, resistência à insulina e obesidade cinco anos após a resolução da doença. Smith *et al.* (2012), revelaram maior incidência de síndrome metabólica três anos após a gestação pré-eclâmptica. Forest *et al.* (2005) observaram a incidência de síndrome metabólica em 18% das mulheres oito anos após a ocorrência da PE.

Alguns marcadores laboratoriais bioquímicos já foram avaliados em mulheres que tiveram PE, com a finalidade de prever o risco de desenvolver DCV em diferentes períodos após o parto e resolução da doença, como CT (total e frações), TG, glicemia de jejum, insulina basal (HERMES *et al.*, 2013; GAROVIC, *et al.*, 2017) e hemoglobina glicada (HERMES *et al.*, 2013). Os autores divergem em relação aos

resultados encontrados. Hermes *et al.* (2013) encontraram, para estes parâmetros, valores significativamente aumentados em mulheres que apresentaram distúrbio hipertensivo na gestação, em relação às que tiveram gestações normotensas. Já Garovic *et al.* (2017) não encontraram valores estatisticamente diferentes entre os grupos.

Portanto, visto a necessidade da avaliação do risco de DCV em mulheres com histórico de PE, bem como as lacunas existentes no tempo e na forma de acompanhamento dessas mulheres, faz-se relevante um olhar atento sobre elas, bem como sua avaliação clínica e laboratorial. Di-D e PAI-1, elementos importantes na investigação de um estado de hipercoagulabilidade, poderiam apresentar níveis aumentados em mulheres com histórico de PE, justificando, ainda que parcialmente, a maior ocorrência de DCV neste grupo.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os marcadores sanguíneos bioquímicos CT, HDL, LDL e TG, e os marcadores hemostáticos Di-D e PAI-1 em mulheres com histórico de PE com critérios de gravidade, correlacionar com o risco de desenvolvimento de DCV, e comparar com os resultados de mulheres sem histórico de PE, pareando os grupos por idade e intervalo de tempo após a gestação.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar, em mulheres com e sem histórico de PE:

- Parâmetros físicos: peso, altura, IMC, percentual de gordura, PA, medidas de circunferência de cintura, abdômen e quadril.
- Parâmetros laboratoriais bioquímicos relativos ao perfil lipídico: CT, HDL, LDL e TG.
- Marcadores laboratoriais hemostáticos: PAI-1 e Di-D.
- Incidência de doenças crônicas relacionadas ao desenvolvimento de DCV: HAC, diabetes melitus e hipercolesterolemia.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi planejado e realizado conforme ilustrado na **Figura 4**.

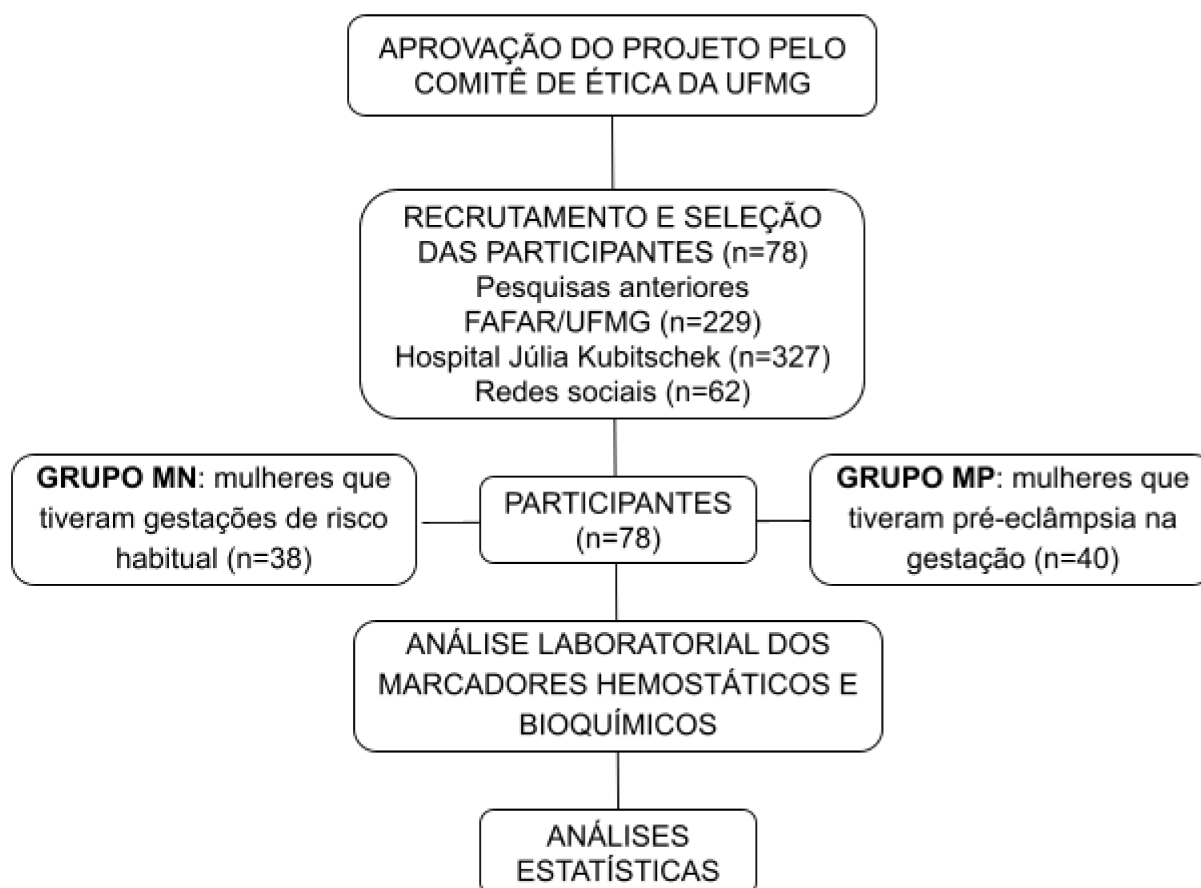


Figura 4 - Delineamento experimental do estudo. Fonte: Dados da pesquisa

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo realizado trata-se de um subprojeto de um projeto previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - CAAE: 54887721.0.0000.5149, parecer n° 5.216.461 (**ANEXO 1**), e pela Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) - CAAE: 46792921.3.3002.5119, parecer n° 4.906.245, instituição coparticipante (**ANEXO 2**).

Todas as participantes foram informadas dos objetivos da pesquisa pelos pesquisadores, utilizando-se linguagem clara, e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido em todos os casos (**ANEXO 3**). Uma ficha clínica contendo

dados importantes para análise dos resultados foi preenchida em todos os casos (ANEXO 4).

## 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O RECRUTAMENTO

### Grupo: mulheres com histórico de PE (MP)

Foram recrutadas mulheres com histórico de PE, com critério de gravidade, entre os anos de 2008 e 2016. O diagnóstico da doença, considerando o momento da gestação, foi definido pela presença de:

- Mínimo de dois episódios de PAS/PAD igual ou maior que 140/90 mmHg (com 2 horas de intervalo entre as medições), sendo complementado, mas não essencial, os seguintes fatores:
  - Proteinúria superior a 300 mg em urina de 24 horas.
  - Proteinúria igual ou maior que 2+ (duas cruces) em determinação semiquantitativa por fita reagente, em amostras isoladas.
  - Relação proteína/creatinina na urina igual ou maior que 0,3 mg/dL.
- Na ausência da proteinúria, sinais de gravidade e/ou sintomas de lesão de órgãos alvo:
  - Trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>).
  - Insuficiência renal: medida pela concentração de creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL ou duas vezes a concentração de creatinina sérica na ausência de doença renal.
  - Alterações na função hepática: identificada pelo aumento da concentração das transaminases para o dobro da concentração normal, pela presença de dor abdominal persistente no quadrante superior direito ou epigastria.
  - Edema agudo de pulmão.
  - Cefaleia irresponsiva à medicação e não relacionada a outras doenças anteriormente diagnosticadas.
  - Alterações visuais (escotomas cintilantes, turvação visual, etc.).
  - PAS igual ou maior que 160 mmHg.
  - PAD igual ou maior que 110 mmHg.

### **Grupo: mulheres com histórico de gestações de risco habitual, normotensas (MN)**

Foram recrutadas para participar do grupo MN, mulheres que estiveram grávidas no período de 2008 a 2016, que fizeram parte do pré-natal de risco habitual e, no momento da gestação, não apresentavam histórico de hipertensão e proteinúria, antes ou durante a gestação.

#### **4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Não foram recrutadas e incluídas mulheres que apresentavam, no momento da gestação: doenças intercorrentes como distúrbios da coagulação, doenças autoimunes, hepáticas, renais, HAC, DCV, diabetes e câncer.

#### **4.4 RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DAS PARTICIPANTES**

O recrutamento iniciou-se pelas mulheres que participaram de estudos anteriores de PE, entre os anos de 2008 e 2011, realizados pelo grupo de pesquisa da FAFAR. Foram feitas diversas tentativas de contato (por telefone, cartas e busca nas redes sociais) com 229 mulheres, sendo que 121 tiveram PE e 108 tiveram gestações normotensas. Das 229 mulheres, 30 foram localizadas (8 por telefone, 18 por carta e 4 pelo *Facebook*) e apenas 10 compareceram à FAFAR para realização da avaliação clínica, exames laboratoriais e entrevista.

Diante da baixa adesão, foram analisados 327 prontuários do Hospital Júlia Kubitschek (HJK), de mulheres que tiveram PE no mesmo período. Após avaliar os critérios de inclusão e exclusão das pacientes, 226 prontuários de mulheres com histórico de PE foram selecionados. Tentativas de contato por telefone foram realizadas, mas apenas 6 mulheres foram até a FAFAR para participar do estudo.

Por fim, iniciou-se uma ampla divulgação deste estudo pela *internet (Instagram, Facebook e LinkedIn)*, por meio de vídeos e imagens explicando os objetivos da pesquisa e como participar. Um total de 218 mulheres entraram em contato e

manifestaram o desejo de participar da pesquisa por interesse próprio. Destas, 156 preencheram os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, que foram avaliados por meio da análise de exames anteriores, cartões de pré-natal, sumários de alta e receituários apresentados pelas mulheres. Ao final, 62 mulheres de fato compareceram à FAFAR para a realização dos exames e entrevista.

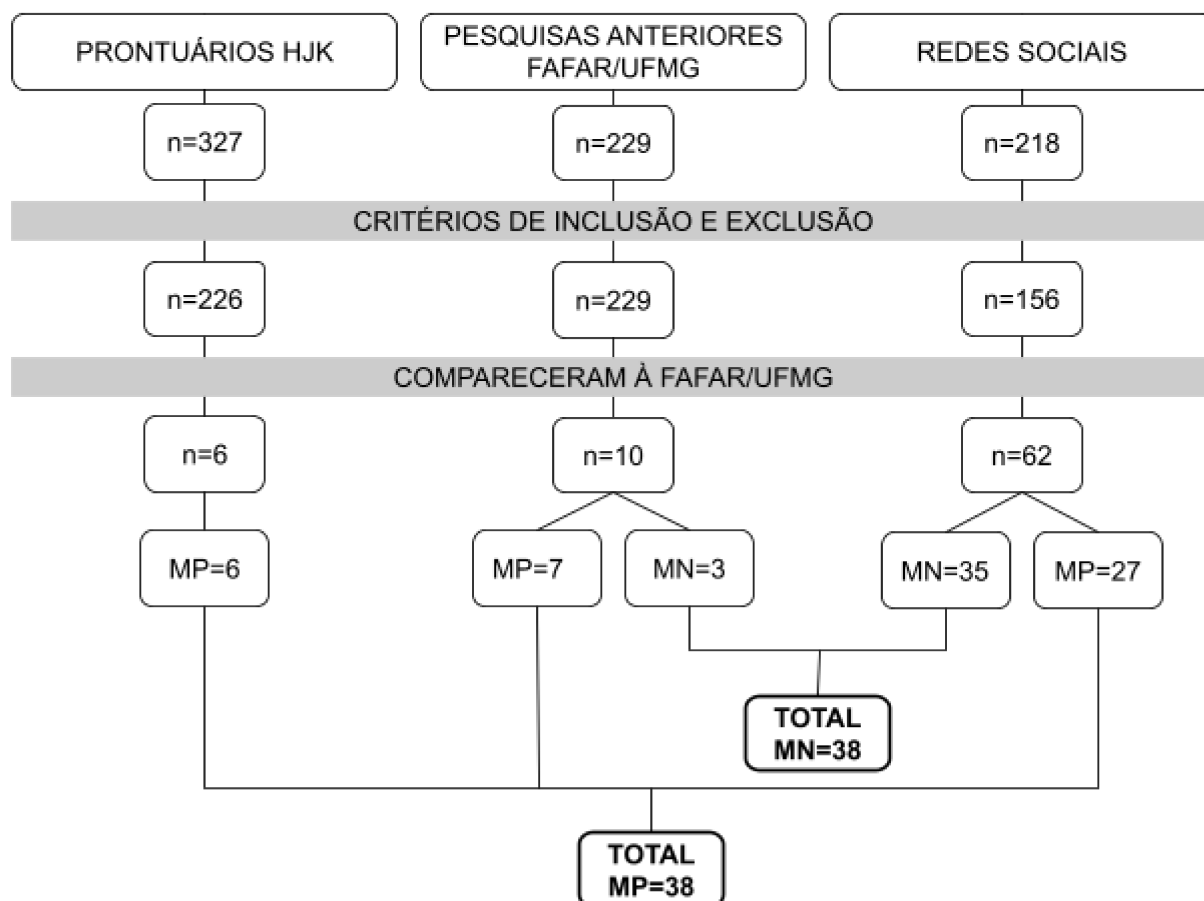


Figura 5 - Recrutamento e seleção das participantes. Fonte: dados da pesquisa.

A seleção das mulheres que se encaixaram dentro dos critérios de inclusão foi feita pelos alunos de mestrado envolvidos no projeto, sendo priorizadas mulheres residentes em Belo Horizonte/MG.

#### 4.5 COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO FÍSICA

As mulheres que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram convidadas a comparecer à FAFAR para realização dos exames e avaliação clínica, incluindo anamnese detalhada (ANEXO 4), aferição de PA, medição do peso corporal, altura,

IMC, percentual de gordura, circunferência da cintura, abdômen, quadril e coleta de dados relativos às gestações e condições atuais de saúde da mulher.

O peso corporal e o percentual de gordura foram obtidos utilizando uma balança de bioimpedância (Balança Cadence Smart Care BAL 200®). O IMC foi calculado dividindo o peso (kg) pela altura (m) elevada ao quadrado. Para medir a altura e circunferências de cintura, abdômen e quadril, foi utilizada uma fita métrica. A relação cintura/quadril foi obtida dividindo a circunferência da cintura pela do quadril, em centímetros (cm). A razão LDL/CT foi obtida dividindo a concentração de LDL pela de CT, em mg/dL.

A PA foi aferida pelo Monitor de Pressão Arterial Smartpro Q-400 TechLine®. A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela equação:  $PAM = [(2 PAD) + PAS]/3$ .

Para avaliar o diagnóstico de doenças crônicas (HAC, diabetes e hipercolesterolemia), foi utilizado como critério o uso contínuo de medicamentos prescritos por médicos para essas condições, sendo eles:

- HAC: enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, losartana, captopril, espironolactona e indapen SR.
- Diabetes: glifage.
- Hipercolesterolemia: rosuvastatina, atorvastatina, sinvastatina, ezetimiba e zinpass.

A partir de todas as informações obtidas, foi confeccionado um banco de dados. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa foram arquivados com o pesquisador responsável, na sala 4141 da FAFAR. Por fim, as mulheres foram distribuídas em dois grupos (MP e MN), conforme as condições das gestações, pareadas por idade e período em anos após a última gestação.

#### **4.6 AMOSTRAS BIOLÓGICAS: COLETA E ARMAZENAMENTO**

A coleta de amostras de sangue e avaliação clínica foram feitas no laboratório da FAFAR, adaptado e estruturado ao procedimento. Foram coletadas, de cada participante, amostras de sangue, sendo 5 mL em citrato de sódio e 5 mL sem

anticoagulante, diretamente em tubos do Sistema BD Vacutainer®, devidamente identificados.

As amostras de sangue coletadas nos tubos de soro foram centrifugadas em velocidade de 4000 rotações por minuto (RPM), durante 10 minutos. Já as amostras de citrato, foram centrifugadas por 15 minutos, sob força de 3.000 gravidades. Foi utilizada a centrífuga refrigerada Heraeus Multifuge X1R, ThermoFisher Scientific®. Em seguida, o soro e o plasma obtidos foram aliquotados em criotubos (frações de 500 µL) e armazenados em freezer a -80°C. A coleta e o armazenamento das amostras foram realizados dentro de um período máximo de 4 horas.

O descarte do material foi feito de forma adequada a evitar a contaminação do ambiente. Além disso, as participantes tiveram acesso ao resultado dos seus exames laboratoriais, e aos esclarecimentos desejados sobre eles.

#### **4.7 AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO**

A determinação do CT, HDL, LDL e TG foi realizada por espectrofotometria, em amostras de soro, descongeladas em temperatura ambiente. Foram utilizados kits da Bioclin®, seguindo as orientações do fabricante. A leitura das absorbâncias foi feita no equipamento semi automático Bioclin 100 do laboratório de Patologia Clínica do Colégio Técnico (COLTEC) da UFMG. Os valores de referência utilizados foram os fornecidos pelos respectivos fabricantes.

##### **4.7.1 DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL TOTAL**

Em uma alíquota de soro, foi realizada a determinação do CT utilizando o kit Colesterol Monoreagente (K083) da Bioclin®. Neste ensaio, lipases e oxidases fazem a decomposição dos ésteres de colesterol presentes na amostra, levando a formação de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e substratos. Por ação da enzima peroxidase, o  $H_2O_2$  reage com a 4-aminoantipirina (reagente de cor) e forma um composto colorido, róseo. A intensidade da cor formada é diretamente proporcional

à concentração de CT na amostra. O valor de referência para adultos maiores de 20 anos foi menor que 190 mg/dL (com ou sem jejum).

#### **4.7.2 DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL HDL**

Foi utilizado o kit Colesterol HDL Direto (K071) da Bioclin® para a determinação de HDL em amostra de soro. Todo o colesterol não-HDL (quilomícrons, LDL e lipoproteína de muito baixa densidade - VLDL) é adsorvido em um poliânion, para evitar a participação na reação. O colesterol HDL é decomposto por um detergente, resultando na formação de  $H_2O_2$  e substratos. Sob ação da enzima peroxidase, o  $H_2O_2$  reage com o N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toluidina disódio (reagente de cor) e forma um composto colorido cuja intensidade é diretamente proporcional à concentração de HDL na amostra. O valor de referência para adultos acima de 20 anos foi maior que 40 mg/dL (desejável, com ou sem jejum).

#### **4.7.3 DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL LDL**

Em amostra de soro, utilizou-se o kit Colesterol LDL Direto (K088) da Bioclin®. O colesterol LDL é decomposto por ação de detergentes, resultando na formação de  $H_2O_2$  e substratos. A enzima peroxidase catalisa a reação entre o  $H_2O_2$  e o N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toluidina disódio (reagente de cor), levando a formação de quinoneimino (composto colorido). A intensidade de cor formada é diretamente proporcional à concentração de LDL na amostra. Os valores de referência para adultos maiores de 20 anos, de acordo com a categoria de risco, com ou sem jejum, foram: menor que 130 mg/dL (baixo risco), menor que 100 mg/dL (risco intermediário), menor que 70 mg/dL (alto risco), menor que 50 mg/dL (risco muito alto).

#### **4.7.4 DETERMINAÇÃO DOS TRIGLICÉRIDES**

Em amostra de soro, foi utilizado o kit Triglicérides Monoreagente (K117) da Bioclin®. Lipases, quinases e oxidases fazem a decomposição dos TG na amostra, levando à formação de  $H_2O_2$  e substratos. Sob ação da peroxidase, o  $H_2O_2$  reage com a 4-aminoantipirina e com o p-clorofenol (reagente de cor), formando um composto colorido de intensidade diretamente proporcional à concentração de TG na amostra. O valor de referência para adultos acima de 20 anos foi menor que 150 mg/dL (desejável, com jejum) e menor que 175 mg/dL (desejável, sem jejum).

### **4.8 AVALIAÇÃO HEMOSTÁTICA**

#### **4.8.1 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE PAI-1**

Foi feita a determinação sérica do PAI-1 por meio de um ensaio imunoenzimático (ELISA) de fase sólida, utilizando-se o kit Human PAI-1 ELISA Kit PicoKine® (Boster Biological Technology), em amostra de soro.

A placa com 96 poços contém anticorpos de captura (AC) monoclonais previamente adsorvidos, específicos para o PAI-1. Ao adicionar as amostras nos poços, o PAI-1 se liga aos AC. Em seguida, adiciona-se a solução com anticorpos de detecção (AD) policlonais e biotinizados, também específicos para PAI-1, que irão se ligar ao complexo AC-PAI-1. Adiciona-se o complexo avidina-biotina-peroxidase (ABC-HRP), que se liga ao AD. Ao adicionar o substrato para a peroxidase, a tetrametilbenzidina (TMB), ocorre uma reação enzimática formando uma coloração azul. A reação é interrompida ao acrescentar a solução ácida de parada, mudando a coloração de azul para amarelo. A intensidade da cor é proporcional à concentração de PAI-1 na amostra.

#### **4.8.2 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE DÍMERO-D**

Amostras de citrato foram descongeladas e centrifugadas durante 10 minutos sob força de 15.000 gravidades, utilizando a centrífuga Heraeus Multifuge X1R,

ThermoFisher Scientific®. Esta etapa garantiu a obtenção de um plasma pobre em plaquetas (contagem inferior a 10.000/mm<sup>3</sup>), segundo orientações do fabricante. O valor de referência adotado foi inferior a 500ng/mL.

A concentração plasmática do Di-D foi determinada por meio de ensaio imunoturbidimétrico, utilizando o kit INNOVANCE® D-Dimer (SIEMENS). O Di-D presente na amostra se liga aos anticorpos monoclonais (específicos para este analito) que estão adsorvidos em partículas de poliestireno. Isso faz com que as partículas se agreguem, gerando uma turvação, de intensidade diretamente proporcional à concentração de Di-D na amostra. A leitura da turvação foi realizada no equipamento de hemostasia automatizado Sistema Sysmex® CS-2500, da marca SIEMENS Healthineers, no laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG.

#### **4.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS**

Os dados foram analisados empregando-se o programa SPSS v. 26. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre os dois grupos para as variáveis que apresentaram distribuição normal (idade, percentual de gordura, relação cintura/quadril) foi realizada pelo teste T-Student. As variáveis não-paramétricas (número de gestações, intervalo após a gestação, peso corporal, IMC, PAS, PAD, PAM, cintura, abdômen, quadril, CT, HDL, LDL, TG, PAI-1, Di-D) foram comparadas entre os grupos pelo teste U de Mann-Whitney. A comparação das variáveis categóricas (HAC, diabetes e hipercolesterolemia) foi feita pelo teste de Qui Quadrado de Fisher. Foi considerado significativo o valor de  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

No total, 78 mulheres que tiveram gestações entre 2008 e 2016 foram incluídas neste estudo. A maior parte, 67,5%, foi recrutada por meio da divulgação nas redes sociais, 15% foram selecionadas a partir da análise de prontuários médicos do HJK, e 17,5% participaram de estudos anteriores realizados pelo grupo de pesquisa da FAFAR (**Tabela 1**)

**Tabela 1 - Distribuição das participantes os grupos MN e MP**

ORIGEM DAS PARTICIPANTES	MN (n=38)	MP (n=40)	%
Pesquisa anterior FAFAR	3	7	17,5%
Prontuários Hospital Júlia Kubitschek	0	6	15%
Divulgação em redes sociais	35	27	67,5%
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>

Fonte: dados da pesquisa

As características clínicas e físicas das participantes estão descritas na **Tabela 2**.

**Tabela 2 - Características clínicas das participantes dos grupos MN e MP**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FÍSICAS	MN	MP	p
Idade (anos)	40 ± 5	38 ± 5	0,05
Número de gestações <sup>1</sup>	2 [2]	2 [2]	0,54
Intervalo após a gestação (anos) <sup>1</sup>	10 [3]	8 [4,5]	0,09
Peso corporal (kg) <sup>1</sup>	64,55 [9,3]	71,1 [21,1]	0,02 <sup>2</sup>
Índice de Massa Corporal <sup>1</sup>	23,91 [4,93]	28,58 [7,24]	<0,01 <sup>2</sup>
Percentual de Gordura (%)	30,23 ± 7,46	34,92 ± 8,82	0,02 <sup>2</sup>
Pressão Sistólica (mmHg) <sup>1</sup>	118 [18,0]	130 [36,0]	0,02 <sup>2</sup>
Pressão Diastólica (mmHg) <sup>1</sup>	77 [13,0]	89 [20,5]	<0,01 <sup>2</sup>
Pressão Arterial Média (mmHg) <sup>1</sup>	94,17 [14,33]	103,5 [25,5]	0,01 <sup>2</sup>

Cintura (cm) <sup>1</sup>	76,5 [12,0]	85,5 [15,5]	0,01 <sup>2</sup>
Abdômen (cm) <sup>1</sup>	86,5 [11,0]	94,5 [16,0]	<0,01 <sup>2</sup>
Quadril (cm) <sup>1</sup>	104 [6,0]	109,0 [14,5]	0,02 <sup>2</sup>
Relação cintura/quadril	0,77 ± 0,06	0,77 ± 0,06	0,11

Fonte: Dados da pesquisa.

<sup>1</sup>Dados apresentados como mediana [intervalo interquartil]. Para as variáveis que seguem a normalidade, dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP).  
<sup>2</sup>p≤0,05.

Das 78 participantes, 38 (48,72%) tiveram gestações de risco habitual (Grupo MN) e 40 (51,28%) tiveram PE (Grupo MP). A média de idade entre os grupos foi de 40 ± 5 anos para o grupo MN e 38 ± 5 anos para o grupo MP, não apresentando diferença significativa (p=0,05). Os dois grupos apresentaram mediana de 2 gestações por mulher (p=0,54). O intervalo após a gestação foi de 10 anos para o grupo MN e 8 anos para o grupo MP, diferença não significativa (p=0,09).

Em relação ao grupo controle, as mulheres que tiveram PE apresentaram maior peso corporal (p=0,02), IMC (p=<0,01), percentual de gordura (p=0,02), PAS (p=0,02), PAD (p<0,01), PAM (p<0,01), circunferência de cintura (p=0,01), abdômen (p<0,01) e quadril (p=0,02).

Os parâmetros bioquímicos relacionados ao perfil lipídico (CT, HDL, LDL e TG) que foram avaliados estão descritos na **Tabela 3**, e os parâmetros hemostáticos (PAI-1 e Di-D), na **Tabela 4**.

**Tabela 3 - Parâmetros bioquímicos referentes ao perfil lipídico das participantes dos grupos MN e MP**

PERFIL LIPÍDICO	MN	MP	p
Colesterol Total (mg/dL) <sup>1</sup>	175,50 [59]	167,50 [53,00]	0,40
Colesterol HDL (mg/dL) <sup>1</sup>	64,28 [21,14]	56,74 [21,21]	0,03 <sup>2</sup>
Colesterol LDL (mg/dL) <sup>1</sup>	81,94 [26,17]	105,96 [40,53]	<0,01 <sup>2</sup>

Razão LDL/Colesterol Total <sup>1</sup>	0,43 [0,16]	0,61 [0,16]	<0,01 <sup>2</sup>
Triglicérides (mg/dL) <sup>1</sup>	79,00 [69]	86,00 [58]	0,44

<sup>1</sup>Dados apresentados como mediana [intervalo interquartil]. <sup>2</sup>p<0,05. Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 4 - Parâmetros hemostáticos das participantes dos grupos MN e MP**

PERFIL LIPÍDICO	MN	MP	p
PAI-1 (ng/mL) <sup>1</sup>	40,95 [40,17]	59,32 [47,14]	0,13
Dímero-D (ng/mL) <sup>1</sup>	236 [183]	241 [209]	0,83

<sup>1</sup>Dados apresentados como mediana [intervalo interquartil]. <sup>2</sup>p≤0,05. Fonte: dados da pesquisa.

As mulheres com histórico de PE apresentaram menores concentrações de HDL (p=0,03) e maiores concentrações de LDL (p<0,01), em relação ao grupo de mulheres que tiveram gestações de risco habitual. Por outro lado, a concentração de CT (p=0,40) e TG (p=0,44) não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme já apresentado por uma estudante do grupo em sua monografia de conclusão de curso (COSTA, 2022). Os níveis dos marcadores hemostáticos PAI-1 (p=0,13) e Di-D (p=0,83) também foram semelhantes entre os grupos. A distribuição dos valores encontrados para estes biomarcadores hemostáticos pode ser visualizada nas **Figuras 6 e 7**.

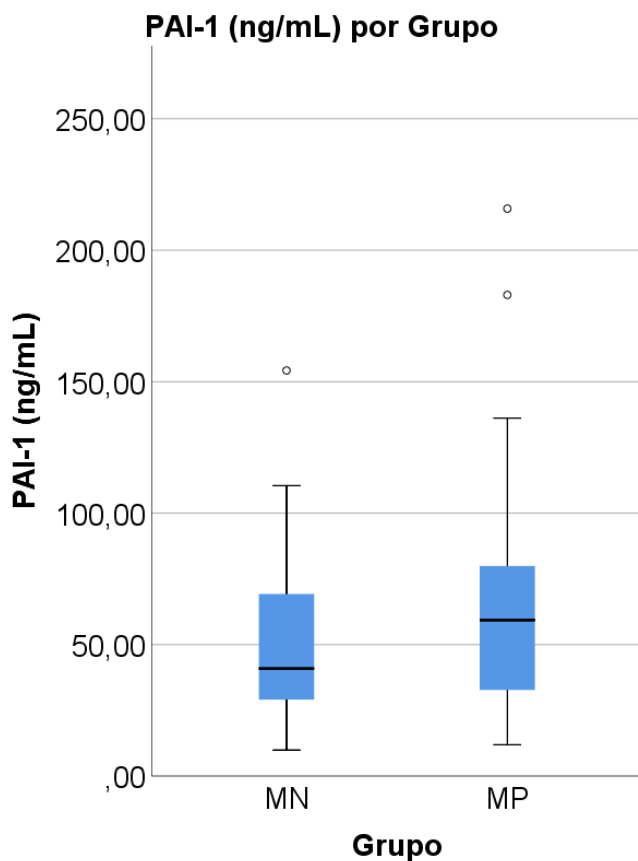


Figura 6 - Mediana e intervalo interquartil da concentração de PAI-1 dos grupos MN e MP. Dispersão da concentração do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) entre os grupos MN (controle) e MP (caso). Observa-se uma tendência de aumento da mediana do grupo MP. Fonte: dados da pesquisa.

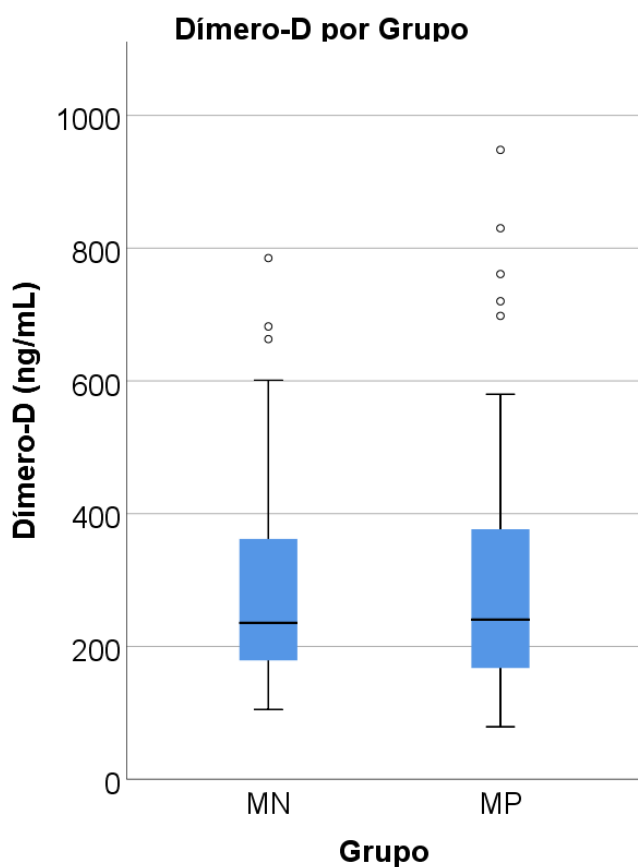


Figura 7 - Mediana e intervalo interquartil da concentração de PAI-1 dos grupos MN e MP. Dispersão da concentração de Dímero-D (Di-D) entre os grupos MN (controle) e MP (caso). Observa-se uma semelhança entre os gráficos. Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 5 - Frequência de doenças nas participantes dos grupos MN e MP**

<b>DOENÇAS CRÔNICAS</b>	<b>MN</b>	<b>MP</b>	<b>p</b>
Hipertensão arterial crônica (HAC)	1 (2,63%)	5 (12,5%)	0,20
Diabetes	1 (2,63%)	1 (2,5%)	1,00
Hipercolesterolemia	1 (2,63%)	1 (2,5%)	1,00

Dados de variáveis categóricas, avaliados pelo teste de Qui Quadrado de Fisher, apresentados em número de ocorrências e porcentagem (%). Fonte: dados da pesquisa.

Em relação à presença das doenças crônicas (HAC, diabetes e hipercolesterolemia), não foi observada diferença na ocorrência delas entre os grupos ( $p=0,20$ ,  $p=1$ ,  $p=1$ , respectivamente).

## 6 DISCUSSÃO

Nosso estudo revelou que mulheres apresentaram, oito anos após a PE, valores significativamente aumentados de peso, IMC, percentual de gordura, circunferências de cintura, abdômen e quadril, bem como de PAS e PAD, quando comparadas a mulheres sem antecedente de PE e pareadas em relação à idade, paridade e tempo entre a gestação considerada e seu recrutamento para essa análise. De maneira semelhante, também foram superiores os valores encontrados de LDL e reduzidos os valores de HDL no grupo que havia apresentado PE.

### 6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A composição corporal já foi estudada durante a gestação para avaliação do risco de desenvolvimento de PE. Segundo Mayrink *et al.* (2019), o ganho de peso maior que 0,75 kg por semana, a obesidade e a PAD maior que 75 mmHg, avaliados na vigésima semana de gestação, aumentam o risco de desenvolvimento de PE. Essas alterações podem permanecer após a gestação, e favorecem o surgimento de DCV. O IMC é amplamente utilizado para avaliar o grau de adiposidade corporal, dividindo-a em magro ou baixo peso (IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>), normal ou eutrófico (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso ou pré-obeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau I (IMC entre 30 a 34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade grave, grau III (IMC acima de 40,0 kg/m<sup>2</sup>) (WHO, 2000). Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2016), o IMC não distingue massa gordurosa de massa magra, e não reflete sozinho a distribuição da gordura corporal, devendo ser analisado em conjunto com outros métodos de determinação de gordura corporal. Por isso, neste estudo, não nos restringimos a esse parâmetro.

Estudos semelhantes encontraram resultados que reforçam os obtidos nesta pesquisa. Drost *et al.* (2014) encontraram maior incidência de síndrome metabólica e maior circunferência da cintura em mulheres que tiveram PE, em relação às mulheres que não tiveram a doença, no intervalo de 10 anos após a gestação. Portelinha *et al.* (2009), encontraram, seis anos após a gestação, maior IMC no grupo de mulheres que tiveram PE. Van Rijn *et al.* (2013) observaram maior peso e IMC no grupo de mulheres com histórico de PE. Estes resultados endossam o maior risco de síndrome metabólica e, conseqüentemente, de DCV, apresentados pelas

mulheres com histórico de PE, já amplamente demonstrado em estudos anteriores (SATTAR, 2002; PORTELINHA *et al.*, 2009; SMITH *et al.*, 2009; YANG *et al.*, 2015; RUFF *et al.*, 2016). Nosso estudo mostrou que a relação cintura/quadril foi a mesma entre os grupos, entretanto a medida isolada da cintura foi superior no grupo com histórico de PE. Isso está em acordo com a OMS, que reforça em documento publicado em 2000, que o aumento isolado da medida da cintura evidencia, de maneira prática, o acúmulo de gordura abdominal associado a problemas de saúde (WHO, 2000). Campanha e Brandão (2022), também defendem que a avaliação da circunferência da cintura está relacionada com danos vasculares.

Como já se conhece, sobrepeso e obesidade estão diretamente relacionados com o aparecimento de HAC, AVC, IC, fibrilação atrial e diabetes (WHO, 2004; POUWELS *et al.*, 2019; VYAS e LAMBIASE, 2019). A obesidade está, ainda, associada ao maior risco de mortalidade por DCV (FLEGAL, 2007). Dessa forma, a constatação dessa ocorrência mais frequente em mulheres com histórico de PE aponta para a necessidade de orientação desse grupo em relação a medidas de prevenção da obesidade, como prática de atividades físicas, adequação alimentar com vistas ao retorno e manutenção do peso corporal adequado no período pós parto e em longo prazo (ANS, 2017).

Portelinha *et al.* (2009), e Drost *et al.* (2014) observaram diferenças significativas para PAS e PAD, seis e dez anos após a PE, respectivamente. Em concordância, no corrente estudo, também foram observadas maiores PAS e PAD no grupo MP, sendo que a mediana da PAS deste grupo foi de 130 mmHg. Esse valor, no escore de Framingham, que avalia o risco de ocorrência de doença cardiovascular, é considerado fator de risco importante (PRÉCOMA *et al.*, 2019). Além disso, segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, publicadas pela SBC (2020), a HAC é o principal fator de risco para DCV. Da mesma forma, o Estudo GBD (2019), mostrou que a PAS elevada é o primeiro fator de risco para morte por DCV em mulheres brasileiras. Em um ensaio clínico randomizado, Mensah *et al.* (2017) mostraram que o uso de anti-hipertensivo reduz significativamente o risco de desfechos adversos como DCV, tanto para homens quanto para mulheres. Diante disso, o acompanhamento dos níveis pressóricos dessas mulheres para além do período pós parto imediato (que normalmente ocorre) é fundamental, na medida que

o diagnóstico determina o tratamento, capaz de modificar o risco de evento CV em longo prazo, conforme exposto.

## 6.2 PARÂMETROS LABORATORIAIS

### 6.2.1 PERFIL LIPÍDICO

Alguns estudos encontraram aumento dos níveis séricos de CT, HDL, LDL e TG em mulheres com histórico de PE (MAGNUSSEN *et al.*, 2009; VAN RIJN *et al.*, 2013). Porém, outros autores não observaram diferença desses parâmetros no período de sete a dez anos após a gestação, em mulheres com e sem histórico de PE (BERENDS, 2008; DROST *et al.*, 2014; CHRISTENSEN, 2016). A heterogeneidade dos tamanhos amostrais e das características das populações avaliadas (como idade, tempo após a gestação, etnia, classificação da PE e hábitos de vida) podem justificar as variações nos valores encontrados pelos diferentes estudos.

Segundo as “Considerações Especiais na Prevenção de Doenças Cardiovasculares nas Mulheres”, publicadas pela SBC (2022), o colesterol LDL elevado é o quarto fator de risco na mortalidade por DCV em mulheres brasileiras. As Sociedades Europeias de Cardiologia (ESC) e de Aterosclerose (EAS), afirmaram que o aumento de LDL é o evento que inicia a formação de placas ateroscleróticas, e quanto maior a redução dos níveis desta lipoproteína (sem limite inferior), menor será o risco eventos CV futuros (FERENCE *et al.*, 2017), especialmente o IAM e o AVC. (YUSUF, HAWKEN, OUNPUU, 2004; CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS’ (CTT) COLLABORATION, 2010; FERENCE *et al.*, 2017; NAVARESE *et al.*, 2018)

Em 2019, a SBC classificou o risco CV em baixo, intermediário, alto e muito alto. Os critérios avaliados para a classificação foram a presença de aterosclerose (coronária, vascular periférica e cerebral), de aneurisma, de DRC, de diabetes, de aumento do LDL e o escore de risco global (ERG) de Framingham. Nesta escala, são atribuídos pontos percentuais pela idade a partir de 35 anos, pela concentração de CT a partir de 160 mg/dL, pelo HDL inferior a 45 mg/dL, pela PAS não tratada a

partir de 130 mmHg (ou tratada a partir de 120 mmHg) e pela presença de diabetes e tabagismo (NAVAB *et al.*, 2004; FALUDI *et al.*, 2017).

Este estudo demonstrou que mulheres com histórico de PE não só apresentaram níveis de LDL superiores aos das mulheres que não tiveram a doença, mas também acima do limite de 100 mg/dL recomendado pela SBC para indivíduos com risco CV intermediário, alto ou muito alto (PRÉCOMA *et al.*, 2019). Além disso, a maior razão LDL/CT no grupo MP, evidencia o acúmulo de LDL e o favorecendo do surgimento de aterosclerose e de DCV nas mulheres com histórico de PE.

Os menores índices de colesterol HDL reforçam esse cenário desfavorável. Sabe-se que níveis adequados de colesterol HDL estão associados a uma redução na incidência de DCV (CASTELLI *et al.*, 1977; GORDON *et al.*, 1977; PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION *et al.*, 2007), em razão de suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, e de sua capacidade de atuar como um acceptor do colesterol das células espumosas, transportando-o para o fígado, onde é metabolizado e excretado (ROSENSON *et al.*, 2012; KJELDSEN, NORDESTGAARD, FRIKKE-SCHMIDT, 2021). Essa capacidade de efluxo do colesterol HDL está relacionada com a redução da espessura das camadas íntima e média das carótidas e da incidência de doenças coronarianas (KHERA *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2013; ROHATGI *et al.*, 2014; SALEHEEN *et al.*, 2015). As mulheres com histórico de PE do corrente estudo têm este efeito cardioprotetor reduzido, já que seus níveis de HDL encontrados foram inferiores em relação aos encontrados nas mulheres que não tiveram a doença.

Segundo as Diretrizes de Manejo das Dislipidemias, publicadas pelas ESC e EAS, a importância das DCV ateroscleróticas é indiscutível, e a promoção de hábitos de vida saudáveis, juntamente com a redução do colesterol LDL e da PA, podem reduzir o risco CV (MACH *et al.*, 2019). Diante disso e conforme já dito, a orientação dietética das mulheres com histórico de PE e o encorajamento à prática de atividades físicas poderão atuar de forma a amenizar o risco pressuposto de DCV. Paralelamente, a avaliação periódica do perfil lipídico e o tratamento oportuno de dislipidemias nessas mulheres têm grande importância na abreviação do risco CV nessa população.

## 6.2.2 PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS NA GESTAÇÃO

O PAI-1 e o Di-D são biomarcadores com ampla aplicabilidade clínica, especialmente em doenças que cursam com hipercoagulabilidade como Covid-19 (KHAN, 2021; CAMPBELL *et al.*, 2021), EP (INOUE *et al.*, 2018), síndromes coronarianas agudas (PAVLOV; CELAP, 2019), fibrilação atrial (TRIPODI, 2011), IAM (JUHAN-VAGUE *et al.*, 1996) e TVP (CHENG *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2021).

Durante a gestação, o organismo entra em um estado de hipercoagulabilidade, a fim de evitar hemorragias, especialmente durante o parto e início do puerpério. Os níveis de fatores pró-coagulantes no sangue aumentam (como os FC, fibrinogênio e FvW) e as atividades anticoagulante e fibrinolítica são reduzidas (MENSAH *et al.*, 2017), podendo favorecer até mesmo o desenvolvimento de TVP. A estase venosa na gestação ocorre devido à compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico e pelo aumento da complacência dos vasos por ação da progesterona (POMP *et al.*, 2008; BUKHARI *et al.*, 2022).

Os biomarcadores PAI-1 e Di-D já foram avaliados em mulheres grávidas. À medida que a gestação evolui, os níveis de Di-D tendem a aumentar, atingindo um pico no período de 24 horas após o parto (PEIMIN, BEIBEI, XIAOYAN, 2017; TANG *et al.*, 2019). Lucena *et al.* (2019), observaram que os níveis de PAI-1 no sangue também aumentam progressivamente no decorrer da gestação, independentemente do desenvolvimento de PE.

Na PE, a deficiência no remodelamento das artérias espiraladas durante a placentação leva a alterações na perfusão do espaço intervilo. Ocorre um turbilhonamento do sangue, que chega em alta velocidade no tecido, alternando com períodos de hipóxia. Essas alterações culminam na produção de espécies reativas de oxigênio e mediadores inflamatórios que, ao percorrerem a circulação materna, provocam lesões endoteliais, ativando excessivamente a cascata da coagulação (STAFF, 2019; XU *et al.*, 2021). Em casos mais graves, a mulher com PE pode chegar ao quadro de CID e falência múltipla de órgãos (WEINER *et al.*, 2016). Por isso, PAI-1 e Di-D se mostram, em geral, ainda mais elevados na PE, principalmente no final da gestação e no início do puerpério (BELO *et al.*, 2002;

TANJUNG *et al.*, 2005; PINHEIRO. *et al.*, 2014; OLADOSU-OLAYIWOLA *et al.*, 2018; GODTFREDSSEN *et al.*, 2022).

Por outro lado, alguns autores já encontraram resultados inesperados ao avaliar biomarcadores da coagulação durante a gestação. Godtfredsen *et al.* (2022) avaliaram os níveis do inibidor da fibrinólise ativado por trombina (TAFI), em gestantes com e sem PE. Essa enzima tem ação pró-trombótica, inibindo a ativação do plasminogênio (HOFFMAN e MONROE, 2007). Mesmo com a hipercoagulabilidade característica da PE, os níveis de TAFI foram semelhantes em gestantes com ou sem PE.

Hunt, *et al.* (2009) observaram, no segundo trimestre de gestação, níveis de PAI-1 aumentados em mulheres que apresentaram alterações no Doppler das artérias uterinas, muito encontradas em gestantes que desenvolvem PE. Mas, contraditoriamente, estes autores encontraram uma redução dos níveis de Di-D no mesmo grupo. Um resultado semelhante foi encontrado no estudo de Catarino *et al.* (2008), em que os níveis de PAI-1 estavam aumentados nas mulheres com PE, mas os de Di-D foram semelhantes nas gestações com e sem a doença. Já no estudo de Haire *et al.* (2019) não foram encontradas diferenças dos níveis de PAI-1 e Di-D entre mulheres com e sem PE.

Segundo Bourjeily (2014), o Di-D não pode ser utilizado, de forma isolada, para excluir o diagnóstico de PE na gravidez. Isso mostra que nem sempre há um aumento de biomarcadores da coagulação nesta doença, justificando os resultados divergentes encontrados pelos autores.

O grupo de pesquisa sobre PE da FAFAR também avaliou os níveis de Di-D e PAI-1 durante a gestação, e observou que, em geral, eles se encontram aumentados em mulheres que desenvolvem PE com critérios de gravidade, em relação às que não têm a doença (DUSSE, VIEIRA, CARVALHO, 2003; PINHEIRO *et al.*, 2012; DUSSE *et al.*, 2013; PINHEIRO *et al.*, 2014). Além disso, em gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de PE, foram encontrados níveis de Di-D elevados precocemente nas que vieram a desenvolver a doença, em relação às que permaneceram normotensas até o final da gestação (LUCENA *et al.*, 2019). Estes

resultados motivaram a realização do presente estudo, avaliando os mesmos biomarcadores, mas no contexto pós PE.

### **6.2.3 PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS APÓS A PRÉ-ECLÂMPSIA**

Os estudos envolvendo a avaliação de novos biomarcadores que possam se correlacionar com a fisiopatologia e o risco CV em mulheres com histórico de PE ainda são incipientes (DROST *et al.*, 2014). Dois estudos que avaliaram os níveis de PAI-1 e Di-D em mulheres com histórico de PE (seis e dez anos após a gestação) não encontraram diferença nos níveis de PAI-1, ao compararem os grupos com e sem histórico da doença (PORTELINHA *et al.*, 2009; DROST *et al.*, 2014). Por outro lado, no que se refere aos níveis de Di-D, Portelinha *et al.* (2009) encontraram valores aumentados em mulheres com histórico de PE.

A PE é uma doença complexa e lacunas ainda permeiam o entendimento de sua etiologia e fisiopatologia (APLIN *et al.*, 2020). No entanto, é indiscutível que, dentre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, está a disfunção endotelial, caracterizada por um desbalanço na produção de fatores vasodilatadores e vasoconstritores (XU, SUOWEN *et al.*, 2021).

Portelinha *et al.*, (2009) acreditam que a PE e as DCV têm, como fator de risco em comum, uma predisposição da mulher a doenças vasculares e metabólicas, responsável pelo desenvolvimento das duas doenças. A PE contribui para o surgimento de eventos CV no futuro, porém acredita-se que um fator determinante associado ao histórico de PE, seja a presença de alterações endoteliais, vasculares e metabólicas.

A predisposição à disfunção endotelial e alterações vasculares propicia o desenvolvimento da PE na gestação, gerando danos ao endotélio vascular. Esses danos podem permanecer ao longo da vida, e, associados aos níveis elevados de LDL, levam ao desenvolvimento precoce de aterosclerose, hipótese também considerada por Drost *et al.* (2014). A partir daí, o risco de IAM, EP, AVC e outros eventos CV aumenta consideravelmente.

Doenças como a HAC, DRC, diabetes e obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de PE e todas compartilham a disfunção endotelial sistêmica (XU, SUOWEN *et al.*, 2021). Dessa forma, sugere-se que a predisposição individual a alterações endoteliais e vasculares (que *per se* já seriam fatores de risco para ocorrência de PE), associadas ao histórico de PE propriamente dito, teriam efeito deletério somatório para a ocorrência futura de DCV. Uma hipótese levantada com os resultados deste estudo é que o aumento dos níveis pressóricos, de LDL e do IMC, observados em mulheres oito anos após a PE, podem ser os fatores decisivos para eventos CV no futuro. Vale frisar que estes são os resultados pioneiros de um grande estudo que avaliará marcadores inflamatórios, genéticos, hematológicos, angiogênicos e endoteliais nesta população. Paralelamente ao corrente trabalho, marcadores de disfunção endotelial foram avaliados. Até o momento, foram encontrados aumentos significativos dos níveis de trombomodulina e de L-Arginina Dimetil Assimétrica (ADMA) nas mulheres com histórico de PE, dando suporte à hipótese da presença de disfunção endotelial. Neste contexto, sugere-se que o desenvolvimento de DCV em mulheres com histórico de PE possa ser didaticamente dividido em quatro momentos:

Momento 1 - Pré-gestacional: predisposição a doenças vasculares: refere-se à predisposição genética à disfunção endotelial e doenças vasculares.

Momento 2 - Gestacional: manifestação da PE. O desbalanço entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores (característico da disfunção endotelial), e o remodelamento incompleto das artérias espiraladas provocam episódios de isquemia e reperfusão na placenta e liberação de fatores placentários pró-inflamatórios e outros para a circulação materna sistêmica. Essas alterações culminam com os sinais clínicos da PE (APLIN *et al.*, 2020).

Momento 3 - Pós-gestacional inicial: formação de placas ateroscleróticas. O histórico de PE associado à predisposição vascular, favorece o surgimento de HAC e a manutenção das lesões no endotélio da microvasculatura. Associado a isso, o avançar da idade e os hábitos alimentares contribuem para o aumento dos níveis de LDL, propiciando o desenvolvimento de aterosclerose. Neste momento, ainda não há uma ativação significativa da cascata da coagulação, suficiente para elevar os níveis de PAI-1 e Di-D.

Momento 4 - Pós-gestacional final: ocorrência de eventos CV. A liberação de trombos das placas ateroscleróticas provoca eventos CV agudos, como IAM, AVC, EP, por exemplo. Acredita-se que os níveis de PAI-1 e Di-D só estarão aumentados neste momento, já que as DCV têm caráter agudo e cursam com intensa ativação da cascata da coagulação.

Os resultados encontrados neste estudo mostram que as mulheres com histórico de PE, avaliadas oito anos após a doença, já apresentam aumento dos níveis de LDL e de PA. Por outro lado, acreditamos que uma possível explicação para não termos encontrado diferença entre os grupos analisados para os níveis de PAI-1 e Di-D possa ser a fase em que essas mulheres foram recrutadas. Possivelmente, essas mulheres encontram-se na fase pós-gestacional inicial. Neste momento, não é esperado um aumento dos níveis de PAI-1 e Di-D, já que são biomarcadores de fase aguda e que, ao que tudo indica, retornam aos seus níveis de normalidade após a resolução da PE. Em geral, estes marcadores se alteram, em doenças agudas que cursam com intensa hipercoagulabilidade (JUHAN-VAGUE *et al.*, 1996; INOUE *et al.*, 2018; PAVLOV; CELAP, 2019; CHENG *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2021; KHAN, 2021; CAMPBELL *et al.*, 2021).

O estado de hipercoagulabilidade observado na gestação parece retornar para a normalidade dentro de 6 a 12 semanas após o parto (BOEHLEN *et al.*, 2005; KAMEL *et al.*, 2014; DADO, LEVINSON, BOURJEILY, 2018). A partir dos resultados encontrados, pode-se dizer que os níveis de PAI-1 e Di-D retornaram ao estado basal após o parto permaneceram inalterados oito anos após a PE. Cumpre ressaltar que todas as participantes não apresentavam, no momento da coleta das amostras de sangue, qualquer manifestação de alguma doença grave aguda, que pudesse provocar um aumento dos níveis destes biomarcadores. Todas estavam em suas rotinas habituais, podendo justificar resultados semelhantes entre Di-D e PAI-1 entre os grupos avaliados. Por outro lado, a suposta predisposição a doenças vasculares, somada ao histórico de PE e a maiores níveis de LDL, podem culminar na formação de placas ateroscleróticas e futuras DCV.

Nas mulheres com histórico de PE avaliadas neste estudo, o aumento da PA e os níveis elevados de LDL já podem estar provocando lesões em um endotélio propício ao desenvolvimento de disfunções, e favorecendo o surgimento de placas

ateroscleróticas. Daí a importância de reconhecer os fatores de risco modificáveis, como hábitos de vida relacionados à alimentação e à prática de atividades físicas. Essas são estratégias que empregadas oportunamente poderão resultar em melhor controle lipídico, pressórico, da composição corporal e, em última análise, poderão atuar na redução do risco de eventos CV.

Apesar de a PE já ser reconhecida como um fator de risco para DCV por diretrizes internacionais (MOSCA *et al.*, 2011; HEIDA *et al.*, 2016; PEARSON *et al.*, 2021), as ferramentas utilizadas para o cálculo do risco CV ainda são muito direcionadas à população de meia idade e idosa. Ao usar as calculadoras atuais na avaliação do risco CV de mulheres nos primeiros anos após a PE, o baixo escore obtido em decorrência da idade jovem pode mascarar o risco existente. Ao alcançar a meia idade, a sobreposição do histórico de PE e de outros fatores de risco faz com que a mulher apresente HAC e outras DCV precocemente (POON *et al.*, 2023). Por isso, os primeiros anos após o parto são uma janela única de oportunidade para avaliar o risco CV e, mais do que isso, realizar intervenções. Os resultados deste estudo mostram que, no período de oito anos após a PE, já podem ser identificados alvos terapêuticos, como o controle dos níveis de LDL, da PA e do peso.

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomenda que mulheres com histórico de PE sejam avaliadas anualmente quanto ao risco CV e metabólico, iniciando no primeiro ano após o parto. É recomendada a avaliação da PA, do IMC, da circunferência da cintura, do perfil lipídico, da presença de proteínas na urina e do metabolismo de carboidratos (por meio do teste oral de tolerância à glicose). A PA deve ser aferida em intervalos de seis meses a um ano e, se necessário, deve ser iniciado o tratamento para controle dos níveis pressóricos. A cada quatro a seis anos, a federação recomenda a realização de um rastreamento cardiovascular. Além disso, a FIGO também incentiva a amamentação, dieta saudável e a realização de 150 minutos semanais de atividade física moderada, ou 75 minutos semanais de atividade física intensa, como estratégias para a redução do desenvolvimento de DCV (POON *et al.*, 2023).

## 7 CONCLUSÃO

Os estudos avaliando marcadores bioquímicos e hemostáticos em mulheres com histórico de PE são escassos e heterogêneos. Os resultados encontrados pelos autores são divergentes, dificultando a elaboração de uma proposta de acompanhamento das mulheres que tiveram PE, para rastreamento, prevenção e diagnóstico precoce de DCV neste grupo.

Apesar de os níveis de CT, TG, PAI-1 e Di-D terem sido semelhantes entre os grupos, muitos outros parâmetros relacionados à síndrome metabólica e ao desenvolvimento de DCV (peso corporal, IMC, percentual de gordura, circunferências de cintura, abdômen e quadril, PAS, PAD e LDL) se mostraram elevados em mulheres com histórico de PE. Isso fortalece o conceito já bem estabelecido de que mulheres com histórico de PE têm maior risco de DCV ao longo de suas vidas.

As mulheres com histórico de PE avaliadas neste estudo, oito anos após a doença, parecem estar evoluindo para o surgimento de DCV, em razão do aumento dos níveis pressóricos, de LDL e IMC observados. Entretanto, neste momento, não apresentam alterações na concentração de PAI-1 e Di-D, já que estes biomarcadores geralmente se elevam em condições agudas de hipercoagulabilidade.

A avaliação laboratorial do perfil lipídico e o controle dos níveis de LDL de mulheres com histórico de PE têm se mostrado indispensáveis para a prevenção do desenvolvimento de síndrome metabólica e de DCV, devido à associação entre elas (PRÉCOMA *et al.*, 2019). O acompanhamento periódico da PA em mulheres com histórico de PE também é imprescindível, uma vez que a HAC é a primeira causa de DCV (SBC, 2020). Essas estratégias devem ser adotadas ainda nos primeiros anos após a PE, possibilitando a identificação e tratamento precoces de alterações relacionadas ao maior risco CV.

A educação em saúde das mulheres com histórico de PE, desde as primeiras consultas após o parto, conscientizando-as em relação ao risco de HAC e incentivando a manutenção de hábitos saudáveis, alimentação balanceada e prática de atividade física, são estratégias que contribuem para a redução de eventos CV

nesta população. O conhecimento da importância do acompanhamento da PA evita o negligenciamento pela própria mulher de alterações dos níveis pressóricos. Isso aumenta as chances de que ela procure um serviço médico para que seja feita uma avaliação clínica e o melhor tratamento estabelecido para a prevenção de outras DCV.

São necessários novos estudos que avaliem biomarcadores laboratoriais após a ocorrência da PE, em diferentes períodos e com um tamanho amostral expressivo, a fim de esclarecer os mecanismos que levam ao surgimento de eventos CV em mulheres com histórico de PE, e possivelmente a identificação de elementos passíveis de modificação, quer por hábitos, quer por métodos farmacológicos.

## 8 LIMITAÇÕES

Devido às frequentes mudanças dos números de telefone observadas nos dias atuais, e à substituição das correspondências físicas por mensagens eletrônicas (*e-mail*, *whats app*, etc.), a localização das mulheres foi bastante prejudicada, com baixa taxa de sucesso.

As mulheres que participaram de pesquisas anteriores da FAFAR residem, em sua maioria, na cidade de Betim, onde foram feitas coletas realizadas pela professora Patrícia Nessler Alpoim há mais de 10 anos. Da mesma forma, as mulheres que estiveram internadas no HJK em decorrência da PE, residem nos bairros próximos ao hospital, localizado na região do Barreiro. Em razão da distância entre estes dois locais e a FAFAR, as participantes convidadas a participar do estudo eram propensas a recusar o convite de participar desta pesquisa, principalmente aquelas em situação de vulnerabilidade econômica. Para tentar transpor este impedimento, o intervalo após a gestação foi estendido, passando para 6 a 14 anos após o parto, o que possibilitou o recrutamento de mais mulheres. Essa faixa já foi estudada por outros autores, mas os resultados encontrados foram divergentes, demonstrando a necessidade da realização de novos estudos.

Apesar de todo o empenho para aumentar o tamanho amostral, a taxa de adesão ainda foi baixa. Por isso, iniciou-se uma ampla divulgação desta pesquisa nas redes sociais, por meio da produção e veiculação de um vídeo curto explicando os objetivos e funcionamento da pesquisa, e convidando mulheres a participar. O projeto continua em andamento, e estratégias de recrutamento de mulheres estão sendo discutidas e aplicadas, a fim de ampliar a população de estudo.

## 9 PERSPECTIVAS

Para melhor avaliar o risco de DCV em mulheres que tiveram PE, pretende-se observar o comportamento dos outros marcadores laboratoriais em número maior de mulheres e, ainda, avaliar a hemostasia de mulheres com histórico de PE por meio do teste de geração de trombina (TGT) em diferentes condições experimentais: com e sem adição de trombomodulina, visando investigar alterações endoteliais; e com ou sem adição de proteína C ativada, para alterações no mecanismo de anticoagulação natural. Este ensaio permite avaliar a hemostasia como um todo, levando em consideração a ação de forças pró e anticoagulantes, que resultam na geração de uma determinada quantidade de trombina em um intervalo de tempo. Ao realizar o TGT, é possível observar a cinética da coagulação, obtendo informações relevantes para identificar diferentes estados de hipo e hipercoagulabilidade, de intensidades diferentes. Por ser um teste que demonstra todo o processo de coagulação, os resultados são mais fidedignos em relação à clínica do paciente. A identificação de um estado de hipercoagulabilidade em mulheres que tiveram PE poderá auxiliar no monitoramento do risco de eventos trombóticos e na predição de DCV.

Planeja-se, também, viabilizar a realização de exames de ecocardiografia e ultrassonografia de artérias carótidas. Estes exames permitirão verificar os diâmetros e volumes das câmaras cardíacas, função cardíaca sistólica e diastólica, o espessamento médio-intimal e/ou a formação de placas ateromatosas contribuindo para a avaliação do risco CV.

## REFERÊNCIAS

ABDELGADIR, S. M. N.; GAUFRI, N. E. A. M. Estimation of Plasma D-Dimer Levels in Sudanese Women with Preeclampsia. *Open Access Library*, v. 04, n. 01, p. 1–6, 2017.

AGERSNAP, I.; NISSEN, P. H.; HVAS, A. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) in Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 48, n. 05, p. 607–624, 2022.

ALVAREZ-PEREZ, F. J.; CASTELO-BRANCO, M.; ALVAREZ-SABIN, J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 82, n. 9, p. 986–992, 2011.

ANDRES, R. L.; MILES, A. Venous Thromboembolism and Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, v. 28, n. 3, p. 613–630, 2001.

APLIN, J. D. *et al.* Tracking placental development in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 9, p. 479–494, 2020.

BAETEN, K. M. *et al.* Activation of single-chain urokinase-type plasminogen activator by platelet-associated plasminogen: a mechanism for stimulation of fibrinolysis by platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 8, n. 6, p. 1313–1322, 2010.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BEHRENS, I. *et al.* Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *British Medical Journal*, v. 358, n. 3078, p. j3078, 2017.

BELLAMY, L. *et al.* Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, v. 335, n.

7627, p. 974, 2007.

BELO, Luis *et al.* Elevated tissue plasminogen activator as a potential marker of endothelial dysfunction in pre-eclampsia: correlation with proteinuria. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 109, n. 11, p. 1250–1255, 2002.

BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, v. 135, n. 10, e146–e603, 2017.

BENNETT, M. R.; SINHA, S.; OWENS, G. K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*, v. 118, n. 4, p. 692–702, 2016.

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.

BERENDS, A. L. *et al.* Shared Constitutional Risks for Maternal Vascular-Related Pregnancy Complications and Future Cardiovascular Disease. *Hypertension*, v. 51, n. 4, p. 1034–1041, 2008.

BOEHLEN, F. *et al.* Changes in D-dimer levels during pregnancy and the postpartum period: results of two studies. *Revue Medicale Suisse*, v. 4, n. 4, p. 296-298, 2005.

BORÉN, J.; WILLIAMS, K. J. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current Opinion in Lipidology*, v. 27, n. 5, p. 473–483, 2016.

BOURJEILY, G. D-dimer use in venous thromboembolic disease in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 122, n. 3, p. 401–401, 2014.

BRANT, L. C. C. *et al.* Burden of Cardiovascular diseases attributable to risk factors in Brazil: data from the “Global Burden of Disease 2019” study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 55, n. 55, suppl 1, e0263, 2022.

BRASIL. Manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar, v.

1, p. 1-44, 2017.

BROUWERS, L. *et al.* Recurrence of Preeclampsia and the Risk of Future Hypertension and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetric Anesthesia Digest*, v. 39, n. 3, p. 125–125, 2019.

BROWN, M. C. *et al.* Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, v. 28, n. 1, p. 1–19, 2013.

BUKHARI, S. *et al.* Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *European Journal of Internal Medicine*, v. 97, p. 8–17, 2022.

BUSHNELL, C. *et al.* Guidelines for the Prevention of Stroke in Women. *Stroke*, v. 45, n. 5, p. 1545–1588, 2014.

CAMPANA, E. M. G.; BRANDÃO, A. A.. Circunferência da Cintura: Um Parâmetro Desfavorável para a Saúde Vascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, n. 2, p. 265–266, 2022.

CAMPBELL, R. A. *et al.* Comparison of the coagulopathies associated with COVID-19 and sepsis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, v. 5, n. 4, p. e12525, 2021.

CARRATALA, A. *et al.* PAI-1 levels are related to insulin resistance and carotid atherosclerosis in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Journal of Investigative Medicine*, v. 66, n. 1, p. 17–21, 2017.

CASTELLI, W. P. *et al.* HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*, v. 55, n. 5, p. 767–772, 1977.

CATARINO, Cristina *et al.* Relationship between maternal and cord blood hemostatic disturbances in preeclamptic pregnancies. *Thrombosis Research*, v. 123, n. 2, p. 219–224, 2008.

CHENG, J. *et al.* The predictive value of plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and D-dimer for deep venous thrombosis following surgery for traumatic

lower limb fracture. *Annals of Palliative Medicine*, v. 9, n. 5, p. 3385–3392, 2020.

CHOI, K. *et al.* Baseline D-Dimer Levels as a Risk Assessment Biomarker for Recurrent Stroke in Patients with Combined Atrial Fibrillation and Atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 9, p. 1457, 2019.

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, v. 376, n. 9753, p. 1670–1681, 2010.

CHOWDHURY, T.; MAHJABEEN, N. D-dimer level in preeclampsia and normal pregnancy. *Z H Sikder Women's Medical College Journal*, v. 4, n. 1, p. 14–17, 2021.

CHRISTENSEN, M. *et al.* Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment – Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, v. 6, n. 2, p. 110–114, 2016.

COLLET, J. P. *et al.* Acute Release of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Predicts Mortality. *Circulation*, v. 108, n. 4, p. 391–394, 2003.

COSTA, I. M. Histórico de pré-eclâmpsia: avaliação do risco cardiovascular por meio da análise do perfil lipídico (Trabalho de Conclusão de Curso). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG, Brasil, 2022.

CUI, J.; JING, Z.; ZHUANG, S.. D-Dimer as a Biomarker for Acute Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular Surgery*, v. 61, n. 5, p. 1377, 2015.

DADO, C. D.; LEVINSON, A. T.; BOURJEILY, G. Pregnancy and Pulmonary Embolism. *Clinics in Chest Medicine*, v. 39, n. 3, p. 525–537, 2018.

DAWSON, S.; HENNEY, A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: A review. *Atherosclerosis*, v. 95, n. 2–3, p. 105–117, 1992.

DOUKETIS, J. *et al.* Patient-Level Meta-analysis: Effect of Measurement Timing,

Threshold, and Patient Age on Ability of d-Dimer Testing to Assess Recurrence Risk After Unprovoked Venous Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*, v. 153, n. 8, p. 523, 19 2010.

DROST, J. T. *et al.* Novel cardiovascular biomarkers in women with a history of early preeclampsia. *Atherosclerosis*, v. 237, n. 1, p. 117–122, 2014.

DUSSE, L. M. S. *et al.* Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? *Clinica Chimica Acta*, v. 415, p. 226–229, 2013.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G.. Avaliação do dímero D (D-Di) na doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 39, n. 3, p. 199-202, 2003.

EICHINGER, S. D-Dimer Testing in Pregnancy. *Seminars in Vascular Medicine*, v. 05, n. 04, p. 375–378, 2005.

ENGELAND, A. *et al.* Preeclampsia in pregnancy and later use of antihypertensive drugs. *European Journal of Epidemiology*, v. 30, n. 6, p. 501–508, 2015.

ERIKSSON, P. *et al.* Regional variation in plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipose tissue from obese individuals. *Thrombosis and haemostasis*, v. 83, n. 04, p. 545-548, 2000.

ESTELLES, A. *et al.* Changes in the plasma levels of type 1 and type 2 plasminogen activator inhibitors in normal pregnancy and in patients with severe preeclampsia. *Blood*, v. 74, n. 4, p. 1332–1338, 1989.

ESTELLES, A. *et al.* Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 165, n. 1, p. 138–142, 1991.

FALATI, S. *et al.* Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nature Medicine*, v. 8, n. 10, p. 1175–1180, 2002.

FALUDI, A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da

Atherosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 1, p. 1-76, 2017.

REFERENCE, B. A. *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, v. 38, n. 32, p. 2459–2472, 2017.

FLEGAL, K. M. Cause-specific excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. *JAMA*, v. 298, n. 15, p. 2028–2037, 2007.

FOREST, J. *et al.* Early Occurrence of Metabolic Syndrome After Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynaecology*, v. 105, n. 6, p. 1373–1380, 2005.

FREITAS, L. G. *et al.* Preeclampsia: Are platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology*, v. 18, n. 6, p. 360–364, 2013.

FRIEDMAN, S. A. *et al.* Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 172, n. 1, p. 202–203, 1995.

GAROVIC, V. D. *et al.* Carotid Artery Intima-Media Thickness and Subclinical Atherosclerosis in Women With Remote Histories of Preeclampsia: Results From a Rochester Epidemiology Project-Based Study and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 92, n. 9, p. 1328–1340, 2017.

GAROVIC, V. D. *et al.* Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *Journal of Hypertension*, v. 28, n. 4, p. 826–833, 2010.

GBD Results. Disponível em: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>>.

GISTERÅ, A.; HANSSON, G. K. The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, v. 13, n. 6, p. 368–380, 2017.

GODTFREDSSEN, A. C. *et al.* Fibrinolytic Changes in Women with Preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 28, p. 1-8, jan. 2022.

GORDON, T. *et al.* High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The American Journal of Medicine*, v. 62, n. 5, p. 707–714, 1977.

HAAPANIEMI, E.; TATLISUMAK, T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 119, n. 3, p. 141–150, 2009.

HAIRE, G. *et al.* Alterations in fibrin formation and fibrinolysis in early onset-preeclampsia: Association with disease severity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 241, p. 19–23, 2019.

HALLIGAN, A. *et al.* Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 101, n. 6, p. 488–492, 1994.

HAMLYN, E. *et al.* The effect of short-course antiretroviral therapy initiated in primary HIV-1 infection on interleukin-6 and D-dimer levels. *AIDS*, v. 29, n. 11, p. 1355–1361, 2015.

HARPER, H. A. *Bioquímica ilustrada de Harper*. 29<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2013. p. 651–660.

HEIDA, K. Y. *et al.* Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 23, n. 17, p. 1863-1879, 2016.

HEIDEMA, W. M. *et al.* Metabolic Syndrome After Preeclamptic Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study. *Journal of Women's Health*, v. 28, n. 3, p. 357–362, 2019.

HENNESSY, A.; MAKRIS, A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology*, v. 16, n. 2, p. 134–143, 2011.

HENRY, M. *et al.* Metabolic Determinants Are Much More Important Than Genetic Polymorphisms in Determining the PAI-1 Activity and Antigen Plasma Concentrations. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 18, n. 1, p. 84–91, 1998.

HERMES, W. *et al.* Biochemical Cardiovascular Risk Factors After Hypertensive Pregnancy Disorders. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 67, n. 12, p. 792–808, 2012.

HOFFMAN, M *et al.* Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent

initiation of coagulation. *Blood*, v. 86, n. 5, p. 1794–1801, 1995.

HOFFMAN, M.; MONROE, D. M. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 21, n. 1, p. 1–11, 2007.

HUBER, K. *et al.* Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 in Cardiovascular Disease. *Thrombosis Research*, v. 103, p. S7–S19, 2001.

IBA, T. *et al.* Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*, v. 48, n. 9, p. 1358–1364, 2020.

INOUE, H. *et al.* D-dimer predicts pulmonary embolism after low-risk spine surgery. *Spine Surgery and Related Research*, v. 2, n. 2, p. 113–120, 2018.

JUHAN-VAGUE, I.; ALESSI, M. C. PAI-1, Obesity, Insulin Resistance and Risk of Cardiovascular Events. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 78, n. 01, p. 656–660, 1997.

JUHAN-VAGUE, I.; THOMPSON, S. G.; JESPERSEN, J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, v. 13, n. 12, p. 1865–1873, 1993.

JUHAN-VAGUE, I. *et al.* Fibrinolytic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients With Angina Pectoris. *Circulation*, v. 94, n. 9, p. 2057–2063, 1996.

KAMEL, H. *et al.* Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 14, p. 1307–1315, 2014.

KEARON, C.; KAHN, S. R. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*, v. 135, n. 5, p. 317–325, 2020.

KHAN, S. S. The Central Role of PAI-1 in COVID-19: Thrombosis and beyond. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, v. 65, n. 3, p. 238–240, 2021.

KHERA, A. V. *et al.* Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function,

and Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 2, p. 127–135, 2011.

KJELDSEN, E. W.; NORDESTGAARD, L. T.; FRIKKE-SCHMIDT, R. HDL Cholesterol and Non-Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 9, 4547, p. 1-16, 2021.

KOCKX, M. *et al.* Relationship between Visceral Fat and PAI-1 in Overweight Men and Women before and after Weight Loss. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 82, n. 11, p. 1490–1496, 1999.

KRYCHTIUK, K. A. *et al.* Inflammation and coagulation in atherosclerosis. *Hämostaseologie*, v. 33, n. 04, p. 269–282, 2013.

KULLER, L. H. *et al.* Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS Medicine*, v. 5, n. 10, e203, p. 1496-1508, 2008.

LANDIN, K.; TENGBORN, L.; SMITH, U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine*, v. 227, n. 4, p. 273–278, 1990.

LAPELUSA, A.; DAVE, H. D. *Physiology, Hemostasis*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>>.

LEDUC, L. *et al.* Coagulation Profile in Severe Preeclampsia. *Survey of Anesthesiology*, v. 36, n. 4, p. 237-238, 1992.

LI, X. *et al.* Paradoxical Association of Enhanced Cholesterol Efflux With Increased Incident Cardiovascular Risks. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 33, n. 7, p. 1696–1705, 2013.

LIBBY, P. *et al.* Atherosclerosis. *Nature Reviews: Disease Primers*, v. 5, n. 1, p. 1-78, 2019.

LLORENTE-CORTÉS, V.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L. LDL Receptor–Related Protein Mediates Uptake of Aggregated LDL in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 20, n.

6, p. 1572–1579, 2000.

LOPES, D. J. *et al.* Análise epidemiológica de infarto agudo do miocárdio e outras doenças isquêmicas do coração no Brasil nos últimos 10 anos. *Revista de Saúde*, v. 13, n. 1, p. 73–77, 2022.

LOSKUTOFF, D. J.; SAMAD, F. The Adipocyte and Hemostatic Balance in Obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 18, n. 1, p. 1–6, 1998.

LUCENA, F. C. *et al.* Longitudinal assessment of D-dimer and plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, v. 38, n. 1, p. 58–63, 2019.

LUTSEY, P. L. *et al.* Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 4, n. 12, p. 2629–2635, 2006.

MACH, F. *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, v. 290, p. 140–205, 2019.

MAGNUSSEN, E. B. *et al.* Hypertensive Disorders in Pregnancy and Subsequently Measured Cardiovascular Risk Factors. *Obstetrics & Gynecology*, v. 114, n. 5, p. 961–970, 2009.

MARCQ, G. *et al.* Intérêt du dosage des d-dimères comme marqueurs de sévérité en cas de prééclampsie. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, v. 42, n. 6, p. 393–398, 2014.

MARGAGLIONE, M. *et al.* PAI-1 Plasma Levels in a General Population Without Clinical Evidence of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 18, n. 4, p. 562–567, 1998.

MARGETIC, S. Inflammation and hemostasis. *Biochemia Medica*, v. 1, n. 22, p. 49–62, 2012.

MAYRINK, J. *et al.* Incidence and risk factors for Preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. *Scientific Reports*, v. 9, n.

1 9517, p. 1-9, 2019.

MENSAH, G. A. *et al.* Decline in Cardiovascular Mortality. *Circulation Research*, v. 120, n. 2, p. 366–380, 2017.

MIDDELDORP, S.; NAUE, C.; KÖHLER, C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hämostaseologie*, v. 42, n. 1, p. 054–064, 2022.

MILIC, N. M. *et al.* Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 49, n. 1, p. 110–115, 2017.

MONROE, D. M.; HOFFMAN, M.; ROBERTS, H. R. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, v. 7, n. 4, p. 459–464, 1996.

MOSCA, L. *et al.* Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 57, n. 12, p. 1404–1423, 2011.

NAVAB, M. *et al.* Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *Journal of Lipid Research*, v. 45, n. 6, p. 993–1007, 2004.

NAVARESE, E. P. *et al.* Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering. *JAMA*, v. 319, n. 15, p. 1566, 2018.

OLADOSU-OLAYIWOLA, O. *et al.* Fibrinolytic proteins of normal pregnancy and pre-eclamptic patients in North West Nigeria. *African Health Sciences*, v. 18, n. 3, p. 576, 2018.

OLDGREN, J. *et al.* D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 115, n. 5, p. 921–930, 2016.

OLIVEIRA, G. M. M. D. *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, n. 1, p. 115–373, 2022.

OLIVEIRA, G. M. M. D.; WENGER, N. K. Considerações Especiais na Prevenção de Doenças Cardiovasculares nas Mulheres. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, n. 2, p. 374–377, 2022.

OLIVER, J. A. *et al.* Thrombin Activates Factor XI on Activated Platelets in the Absence of Factor XII. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 19, n. 1, p. 170–177, 1999.

PAAUW, N. D. *et al.* Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention. *Clinical Science*, v. 130, n. 4, p. 239–246, 2016.

PAVLOV, M.; ČELAP, I. Plasminogen activator inhibitor 1 in acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta*, v. 491, p. 52–58, 2019.

PEARSON, G. J. *et al.* Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of Dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 37, n. 8, p. 1129-1150, 2021.

PEIMIN, M.; BEIBEI, Q.; XIAOYAN, L. Establishment of the reference ranges of D-dimer, fibrin(fibrinogen)degradation products and antithrombin in pregnant women. *Laboratory Medicine*, v. 32, n. 6, p. 471–473, 2017.

PINHEIRO, M. B. *et al.* Severe preeclampsia: Are hemostatic and inflammatory parameters associated? *Clinica Chimica Acta*, v. 427, p. 65–70, 2014.

PINHEIRO, M. B. *et al.* D-dimer in preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, v. 414, p. 166–170, 2012.

POMP, E. R. *et al.* Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 6, n. 4, p. 632–637, 2008.

POON, L. C. *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardiovascular health: FIGO Best Practice Advice. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 160, n. S1, p. 22–34, 2023.

PORTELINHA, A. *et al.* Haemostatic factors in women with history of Preeclampsia. *Thrombosis Research*, v. 124, n. 1, p. 52–56, 2009.

POUWELS, S. *et al.* Interaction of obesity and atrial fibrillation: an overview of pathophysiology and clinical management. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, v. 17, n. 3, p. 209–223, 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.

PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet*, v. 370, n. 9602, p. 1829–1839, 2007.

QIU, K. *et al.* Early plasma D-dimer as a predictor of acute intracranial atherosclerosis-related large vessel occlusion in acute ischemic stroke. *Acta Radiologica*, 2022.

RAUTOU, P. *et al.* Microparticles, Vascular Function, and Atherothrombosis. *Circulation Research*, v. 109, n. 5, p. 593–606, 2011.

RAWALA-SHEIKH, R. *et al.* Role of gamma-carboxyglutamic acid residues in the binding of factor IXa to platelets and in factor-X activation. *Blood*, v. 79, n. 2, p. 398–405, 1992.

RIDKER, P. M. *et al.* Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, v. 90, n. 5, p. 2236–2240, 1994.

RODIE, V. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis*, v. 175, n. 2, p. 189–202, 2004.

ROHATGI, A. *et al.* HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 25, p. 2383–2393, 2014.

RONNJE, L. *et al.* Complicated COVID-19 in pregnancy: a case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 20, n. 1, 2020.

ROSENSON, R. S. *et al.* Cholesterol Efflux and Atheroprotection. *Circulation*, v. 125, n. 15, p. 1905–1919, 2012.

ROSTAMI, M.; MANSOURITORGHABEH, H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review of Hematology*, v. 13, n. 11, p. 1265–1275, 2020.

RUFF, C. T. *et al.* Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology*, v. 1, n. 9, p. 999-1006, 2016.

SALEHEEN, D. *et al.* Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 3, n. 7, p. 507–513, 2015.

SATTAR, N. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *British Medical Journal*, v. 325, n. 7356, p. 157–160, 2002.

SCANTLEBURY, D. C.; HAYES, S. N. How Does Preeclampsia Predispose to Future Cardiovascular Disease? *Current Hypertension Reports*, v. 16, n. 9, p. 1-7, 2014.

SELVAGGI, L. *et al.* Long term follow-up of women with hypertension in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 27, n. 1, p. 45–49, 1988.

SHAH, S.; GUPTA, A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiology Clinics*, v. 37, n. 3, p. 345–354, 2019.

SHARMA, S. *et al.* Assessment of fibrinolytic markers in patients with deep vein thrombosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, v. 33, n. 2, p. 113–118, 2021.

SHENNAN, A; DUHIG, K. Faculty Opinions recommendation of Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature*, 2015.

SILLEN, M.; DECLERCK, P. J. Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 7, a. 622473, 2020.

SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, p. 39-46, 2017.

SMITH, G. N. *et al.* A History of Preeclampsia Identifies Women Who Have Underlying Cardiovascular Risk Factors. *Obstetric Anesthesia Digest*, v. 29, n. 3, p. 138–139, 2009.

SMITH, G. N. *et al.* Risk Estimation of Metabolic Syndrome at One and Three Years After a Pregnancy Complicated by Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, v. 34, n. 9, p. 836–841, 2012.

SPRENGERS, E.; KLUFT, C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood*, v. 69, n. 2, p. 381–387, 1987.

STAFF, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*, v. 134, p. 1–10, 2019.

STEGNAR, M.; VENE, N.; BOZIC, M. Do Haemostasis Activation Markers that Predict Cardiovascular Disease Exist? *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, v. 33, n. 5–6, p. 302–308, 2003.

SUNDELL, I. B. *et al.* Fibrinolytic variables are related to age, sex, blood pressure, and body build measurements: A cross-sectional study in Norsjö, Sweden. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 42, n. 8, p. 719–723, 1989.

SVENNINGSSEN, P. *et al.* Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiologica*, v. 207, n. 3, p. 536–545, 2013.

SZYMANSKI, L. M.; PATE, R. R.; DURSTINE, J. L. Effects of maximal exercise and venous occlusion on fibrinolytic activity in physically active and inactive men. *Journal of Applied Physiology*, v. 77, n. 5, p. 2305–2310, 1994.

TANG, J. *et al.* Meta-analysis of reference values of haemostatic markers during pregnancy and childbirth. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 58, n. 1, p. 29–35, 2019.

TANJUNG, M. Thamrin *et al.* Coagulation and Fibrinolysis in Preeclampsia and

Neonates. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 11, n. 4, p. 467–473, 2005.

TAYLOR, F. J. *et al.* Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 86, n. 11, p. 1327–1330, 2001.

THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, v. 135, n. 6, p. 237–260, 2020.

THÖGERSEN, A. M. *et al.* High Plasminogen Activator Inhibitor and Tissue Plasminogen Activator Levels in Plasma Precede a First Acute Myocardial Infarction in Both Men and Women. *Circulation*, v. 98, n. 21, p. 2241–2247, 1998.

TILLY, M. J. *et al.* The association of coagulation and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace*, 2022.

TRIPODI, A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chemistry*, v. 57, n. 9, p. 1256–1262, 2011.

TURBEVILLE, H. R.; SASSER, J. M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, v. 318, n. 6, p. F1315–F1326, 2020.

VADUGANATHAN, M. *et al.* The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 80, n. 25, p. 2361–2371, 2022.

VAN E., Nick *et al.* Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine*, v. 165, n. 4, p. 253-261, 2016.

VAN RIJN, B. B. *et al.* Cardiovascular Disease Risk Factors in Women With a History of Early-Onset Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, v. 121, n. 5, p. 1040–1048, 2013.

VAUGHAN, D. E. PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 3, n. 8, p. 1879–1883, 2005.

VEERBEEK, J. H. W. *et al.* Cardiovascular Disease Risk Factors After Early-Onset Preeclampsia, Late-Onset Preeclampsia, and Pregnancy-Induced Hypertension. *Hypertension*, v. 65, n. 3, p. 600–606, 2015.

VERHOVSEK, M. *et al.* Systematic Review: d-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*, v. 149, n. 7, p. 481-490, 2008.

VIRANI, S. S. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 143, n. 8, p. e254-e743, 2021.

VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A.; ROBERTS, J. M. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, v. 22, n. 2, p. 143–148, 2003.

VYAS, V.; LAMBIASE, P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, v. 8, n. 1, p. 28–36, 2019.

WATANABE, H. *et al.* Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, a. 26893, 2016.

WEINER, E. *et al.* The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *Placenta*, v. 47, p. 99–104, 2016.

WELLS, P. S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 5, p. 41–50, 2007.

WHO World Health Assembly adopts global strategy on diet, physical activity and health. *Nutrition & Food Science*, v. 34, n. 5, 2004.

WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *The Lancet*, v. 348, n. 9026, p. 505–510, 1996.

WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives:

results of international multicentre case-control study. *The Lancet*, v. 346, n. 8990, p. 1575–1582, 1995.

WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2000). Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. World Health Organization. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>>

WILSON, B. J. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *British Medical Journal*, v. 326, n. 7394, p. 845–845, 2003.

XIAO, Q. *et al.* Plasminogen deficiency accelerates vessel wall disease in mice predisposed to atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 94, n. 19, p. 10335–10340, 1997.

XU, C. *et al.* Analysis of perinatal coagulation function in preeclampsia. *Medicine*, v. 100, n. 26, p. e26482, 2 jul. 2021.

XU, S. *et al.* Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*, v. 73, n. 3, p. 924–967, 2021.

YAMAMOTO, K. *et al.* Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovascular Research*, v. 66, n. 2, p. 276–285, 2005.

YANG, J. J. *et al.* Subsequent Risk of Metabolic Syndrome in Women With a History of Preeclampsia: Data From the Health Examinees Study. *Journal of Epidemiology*, v. 25, n. 4, p. 281–288, 2015.

YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *ACC Current Journal Review*, v. 13, n. 12, p. 15–16, 2004.

ZHAI, J. *et al.* The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review. *Journal of Reproductive Immunology*, v. 150,

p. 103490, 2022.

ZOET, G. A. *et al.* Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease Assessed by Coronary Computed Tomography Angiography in 45- to 55-Year-Old Women With a History of Preeclampsia. *Circulation*, v. 137, n. 8, p. 877–879, 2018.

## ANEXO 1 - Parecer Consubstanciado do CEP - UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

**Pesquisador:** Patrícia Nessler Alpoim

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 54887721.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.216.461

#### Apresentação do Projeto:

A pré-eclâmpsia é 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. A exposição à essa doença implica em alterações endoteliais, inflamatórias e coagulatórias, que podem persistir anos após a resolução dos sinais e sintomas, que se dá pela realização do parto e remoção da placenta. Todas essas alterações estão relacionadas a um risco aumentado para o desenvolvimento tardio de doenças cardiovasculares como a hipertensão, a aterosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e outras. O estudo proposto tem como objetivo avaliar o risco

cardiovascular de mulheres que foram expostas a pré-eclâmpsia nos período de 2 a 10 anos após o parto, a fim de retardar ou até mesmo evitar o desenvolvimento dessas doenças. Pesquisa observacional longitudinal, com grupo controle.

#### Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Mulheres que tiveram pré-eclâmpsia apresentam alteração de marcadores laboratoriais relacionados aos aspectos genéticos, imunológicos, hemostáticos, bioquímicos e angiogênicos que possam ser usados na triagem ou no entendimento da fisiopatologia de doenças crônicas nesta população?

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 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: 5.216.461

**Objetivo Primário:**

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

**Objetivo Secundário:**

1) Avaliar, após extração de DNA de leucócitos das mulheres, polimorfismos e mutações de genes responsáveis pela síntese de: mediadores inflamatórios, enzimas relacionadas direta ou indiretamente à via do óxido nítrico e de genes envolvidos na hemostasia e coagulação; 2) Determinar os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e reguladoras de proteínas envolvidas no processo de resolução da inflamação, de marcadores da coagulação, fibrinólise e lesão endotelial, dos anticoagulantes naturais e marcadores da angiogênese; 3) Determinar os níveis plasmáticos de: glicose, hemoglobina glicada (HbA1c), insulina, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol, ácido úrico, triglicerídeos e proteína C de alta sensibilidade; 4) Determinar os níveis plasmáticos de marcadores de função hepática (aspartatoaminotransferase - AST, alanina aminotransferase - ALT, Gama GT), função renal (uréia, creatinina, ácido úrico, cistatina C e outros), função cardíaca (troponina de alta sensibilidade, peptídeo natriurético tipo B), estresse oxidativo [substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico - TBARS, (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide-MTT), Dimetil Arginina Assimétrica (ADMA) e guanosina 3', 5'-cíclica monofosfato (GMP) cíclico]; 5) Determinar o número de plaquetas circulantes e dos novos parâmetros plaquetários (volume plaquetário médio - MPV, amplitude de variação de tamanho das plaquetas - PDW, e plaquetócrito - PCT) e os agregados plaquetas-leucócitos (PMA, PNA); 6) Determinar o número de micropartículas plasmáticas circulantes (endoteliais, leucocitárias, plaquetárias e eritrocitárias); 7) Investigar o grupo sanguíneo ABO

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Critério de Inclusão:**

Grupo I: Mulheres que apresentaram PE grave em sua última gestação, sendo os critérios para diagnóstico definidos por: mínimo de dois episódios de pressão sistólica/diastólica 140/90mmHg (com 2 horas de intervalo entre as medições), sendo complementado, mas não essencial, pela presença de proteinúria superior a 0,3g/L em urina de 24 horas e/ou maior que 30 mg/dL em amostras isoladas pelo método semi-quantitativo de fita; e/ou sintomas clínicos (edema nas mãos e face, cefaleia, distúrbios visuais, dor abdominal, náuseas e vômitos). Grupo II: Mulheres que

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 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: 5.216.461

tiveram a pressão sistólica/diastólica abaixo de 120/80mmHg, sem histórico de hipertensão ou proteinúria e que não faziam parte do pré-natal de alto risco.

**Critério de Exclusão:**

Em ambos os grupos, os critérios de exclusão serão: presença de doenças intercorrentes como distúrbios da coagulação, doenças autoimunes, hepáticas, hipertensão crônica, diabetes e câncer na última gestação. Riscos: 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. Não será realizada nova coleta de sangue.

**Benefícios:**

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:**

Pesquisa relevante para bioquímica e pré-eclâmpsia

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- 1) Folha de rosto preenchida e assinada.
- 2) Aprovação ad referendum da Câmara do DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS, da Faculdade de Farmácia, em 23 de novembro de 2021.
- 3) Instrumentos de coleta de dados
- 4) Projeto completo
- 5) TCLE, para cada tipo de participação, como carta convite, resguardando a confidencialidade dos dados, o anonimato, o direito à recusa, e desistir do projeto a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Foi informado sobre a metodologia, o objetivo e o armazenamento de 05 anos dos dados, salvaguardando a sua consulta. Esclarece que não haverá qualquer forma de pagamento, mas disponibiliza apoio em caso de gerar algum risco à integridade física, mental ou de qualquer outra natureza ao participante. Consentimento para registro de áudio, vídeo, imagens. Dados do

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.216.461

pesquisador e do COEP relatados

6)TALE,para cada tipo de participação.. No dia da coleta, será oferecida uma consulta ginecológica para avaliação clínica e coleta de dados da saúde da mulher.A avaliação clínica e laboratorial das participantes incluirá uma anamnese detalhada, aferição da pressão arterial, exame de urina rotina, dosagem da proteinúria pelo método semiquantitativo de fita reagente, bem como exames laboratoriais de rotina de função renal e hepática.

**Recomendações:**

Acrescentar em notificação administrativa na Plataforma Brasil o termo de constituição de biorrepositório, conforme preconiza a Resolução CNS 441/11 e as orientações do site do CEP-UFMG: <https://www.ufmg.br/bioetica/coep/tale/biorrepositorio/>.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Na condição de se atender a recomendação, aprova-se a pesquisa.

**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_DO_PROJETO_1867691.pdf	03/01/2022 20:36:48		Aceito
Outros	Parecer_consubistenciado_ACT.pdf	03/01/2022 20:35:36	THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Outros	Ficha_clinica.pdf	03/01/2022 20:33:14	THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Outros	Declaracao_aprovacao_ACT.pdf	20/12/2021 00:43:53	THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	10/12/2021 09:55:23	THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto1.pdf	10/12/2021	THAISE EMILIA	Aceito

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.216.461

Folha de Rosto	FolhadeRosto1.pdf	09:51:43	MOREIRA DA SILVA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	07/12/2021 17:36:59	THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs.pdf	07/12/2021 17:36:45	THAISE EMILIA MOREIRA DA SILVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 28 de Janeiro de 2022

Assinado por:

**Críssia Carem Paiva Fontainha  
(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

## ANEXO 2 - Parecer Consubstanciado do CEP - HJK



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COVID-19 E GESTAÇÃO: ALTERAÇÕES LABORATORIAIS, COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS E DESFECHOS MATERNS E FETAIS

**Pesquisador:** Patrícia Nessralla Alpoim

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 46792921.3.3002.5119

**Instituição Proponente:** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.906.245

#### Apresentação do Projeto:

Estudo reencaminhado para solução de pendências.

De acordo com o documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1791325:

A pandemia COVID-19 é o mais importante desafio no mundo hoje em dia. As gestantes é um grupo de pacientes suscetíveis e requerem um atendimento diferenciado, principalmente por causa de sua resposta imunológica e fisiológica alterada que propicia a ocorrência de infecções. Embora o incipiente conhecimento da patogênese da COVID-19, dados clínicos em andamento sugerem uma associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o aparecimento de condições potencialmente fatais para mulheres grávidas e seus bebês, como a PE. Dessa forma, neste estudo propomos explorar possíveis alterações em exames laboratoriais de rotina causados pela COVID-19 na gravidez a fim de ajudar no entendimento da fisiopatologia da doença bem como levantar os melhores biomarcadores de prognóstico e monitorização e avaliar possíveis associações com outras complicações fetais e maternos, como a pré-eclâmpsia.

#### Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1791325:

Objetivo Primário: Levantamento e análise de dados (clínicos, epidemiológicos, bioquímicos,

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100

**Bairro:** Bairro Santa Efigênia

**CEP:** 30.150-260

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3239-9552

**Fax:** (31)3239-9552

**E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 4.906.245

hematológicos, imunológicos e correlação com desfechos maternos e perinatais) do prontuário de gestantes com RT-PCR positivo para infecção por SARS-CoV-2 e comparação com gestantes com RT-PCR negativo (grupo controle) atendidas no Hospital Julia Kubitschek em Belo Horizonte, Minas Gerais durante o segundo semestre de 2021.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com o documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1791325:

**Riscos:** Considerando o risco inerente de quebra de sigilo e confidencialidade, por se tratar de informações de prontuário, estratégias de análise e coleta dos dados de prontuário bem como o armazenamento dos mesmos serão adotadas. Para o presente projeto apenas o docente e o coordenador do projeto terão acesso aos prontuários e coletas de dados, será adotada uma codificação em substituição ao nome de cada participante e os dados serão registrados e armazenados em arquivo codificado com senha.

**Benefícios:** \*Contribuição no entendimento da COVID-19 em gestantes.IMPACTO: Compreender o papel das alterações hemostáticas e inflamatórias na patogênese da doença.\*Contribuição no entendimento das consequências da COVID-19.IMPACTO: Contribuir para a monitoração de tais consequências, adoção de medidas terapêuticas adequadas, e melhor qualidade de vida dos recém-nascidos.\*Possibilitar a identificação de biomarcadores potencialmente úteis na monitoração da COVID-19.IMPACTO: Contribuir para a conduta terapêutica adequada e para a redução da mortalidade das gestantes, fetos e recém-nascidos.\*Possibilitar a identificação de novos alvos farmacológicos. IMPACTO: Sugerir novas condutas terapêuticas a serem implementadas com potenciais benefícios na monitoração das gestantes com COVID-19.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Projeto: devidamente descrito.
- TCLE: adequado.

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
**Bairro:** Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 4.906.245

- FR: devidamente preenchida e assinada.
- Orçamento: adequado.

**Recomendações:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/2012), o CEP-FHEMIG recomenda aos Pesquisadores:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil;
2. Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da Pesquisa;
3. 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).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

**SOLUÇÃO DE PENDÊNCIAS:**

PENDÊNCIA 1. Corrigir no TCLE o contato do CEP-FHEMIG (...)

SOLUÇÃO (1) Feita a correção.

PENDÊNCIA 2. Orçamento: descrever custos com deslocamento, materiais de escritório, etc.

SOLUÇÃO (2) Os custos relacionados ao deslocamento e aos materiais de escritório serão arcados pelos próprios pesquisadores que farão as coletas de dados.

PENDÊNCIA 3. Descrever melhor os grupos de estudo e controle, uma vez que as pacientes com resultado positivo para COVID-19 não ficam no mesmo local (unidade hospitalar) que as pacientes com resultado negativo.

SOLUÇÃO (3) Enviada a correção via carta de pendência.

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100  
**Bairro:** Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 4.906.245

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1791325.pdf	11/08/2021 15:42:10		Aceito
Outros	CartaRespostaCoepFHEMIG.pdf	09/08/2021 20:45:48	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	CartaEmenda.pdf	30/06/2021 13:02:47	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	ParecertecnicoFHEMIG.pdf	29/06/2021 16:43:43	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEresponsaveispelasmenoresde18anos.pdf	02/06/2021 15:16:05	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmaioresde18anos.pdf	02/06/2021 15:15:52	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEmenoresde18anos.pdf	02/06/2021 14:53:49	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	fichaclinicaCOEP.pdf	02/06/2021 14:46:40	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	Folharostocerta.pdf	02/06/2021 14:44:32	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	CartaRespostaCoep.pdf	02/06/2021 14:38:49	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	CartaanuenciaFHEMIGHJK.pdf	13/05/2021 15:55:26	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	TCUD.pdf	28/04/2021 14:22:42	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocovidgestacaoCOEP.pdf	20/04/2021 16:31:38	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito
Outros	ParecerACTCOEP.pdf	20/04/2021 16:20:40	Patrícia Nessralla Alpoim	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100

**Bairro:** Bairro Santa Efigênia

**CEP:** 30.150-260

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3239-9552

**Fax:** (31)3239-9552

**E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO  
ESTADO DE MINAS GERAIS -  
FHEMIG



Continuação do Parecer: 4.906.245

BELO HORIZONTE, 14 de Agosto de 2021

---

**Assinado por:**  
**Vanderson Assis Romualdo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Alameda Vereador Álvaro Celso, 100

**Bairro:** Bairro Santa Efigênia

**CEP:** 30.150-260

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3239-9552

**Fax:** (31)3239-9552

**E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br

## ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### 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:071148  
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

Patricia Nessralla  
Alpoim:0711482  
0631

Assinado de forma digital  
por Patricia 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.

**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-ECLÂMPSIA 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 N° 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:07  
11482063  
Assinado de  
forma digital por  
Patricia Nessralla  
Alpoim:07114820  
631  
Dados:  
2022.12.01  
14:59:08 -0300  
1

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 Nessler 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 Nessler  
Alpoim:07114820  
631

Assinado de forma digital por  
Patrícia Nessler  
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.

### ANEXO 4 - Ficha de avaliação clínica

“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: _____	
Nome: _____	
Etnia: ( ) Branca ( ) Parda ( ) Negra	Estado civil: _____
Nacionalidade: _____	Naturalidade: _____
Data de nascimento: _____	Idade: _____
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?	
Tabagista? Há quanto tempo?	
Uso de drogas? Há quanto tempo?	
Ingere bebida alcoólica? Há quanto tempo? Quantidade?	
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS	
Quantas vezes esteve grávida?	
Quando foi sua primeira gestação?	
Apresentou alguma doença durante essa gestação?	
Precisou usar alguma medicação durante essa gestação?	
Precisou ficar internada durante essa gestação?	
Parto normal ou cesariana?	Peso do bebê: _____
Quando foi sua segunda gestação?	

Apresentou alguma doença durante essa gestação?	
Precisou usar alguma medicação durante essa gestação?	
Precisou ficar internada durante essa gestação?	
Parto normal ou cesariana?	Peso do bebê:
Quando foi sua terceira gestação?	
Apresentou alguma doença durante essa gestação?	
Precisou usar alguma medicação durante essa gestação?	
Precisou ficar internada durante essa gestação?	
Parto normal ou cesariana?	Peso do bebê:
<b>ACOLHIMENTO</b>	
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:
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:	
<b>INFORMAÇÕES SOBRE A GESTAÇÃO</b>	
G/P <sub>normal</sub> /P <sub>cesáreo</sub> /A:	Gestação múltipla: ( ) Sim ( ) Não
Sexo do bebê: ( ) Feminino ( ) Masculino ( ) Ambos	Mesmo pai? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não se aplica
Intervalo entre partos (meses):	Parto prematuro? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não se aplica
Filhos vivos na época:	
Desfecho da gestação:	

<b>SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS NA GESTAÇÃO</b>					
<input type="checkbox"/> Pressão arterial superior a 140/90 mmHg (dois episódios) <input type="checkbox"/> Edema pulmonar <input type="checkbox"/> Cefaleia irresponsiva a medicação <input type="checkbox"/> Epigastralgia <input type="checkbox"/> Escotoma <input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> Trombocitopenia ( $\leq 100000 \text{ mm}^3$ ) <input type="checkbox"/> Creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL <input type="checkbox"/> Aumento da concentração das transaminases para o dobro da concentração normal					
<b>FATORES DE RISCO APRESENTADOS NA GESTAÇÃO</b>					
<input type="checkbox"/> Pré-eclâmpsia em gestação anterior <input type="checkbox"/> Histórico de pré-eclâmpsia na família: <input type="checkbox"/> mãe <input type="checkbox"/> irmã <input type="checkbox"/> outro: <input type="checkbox"/> Primigesta <input type="checkbox"/> Primipaternidade <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial crônica (HAC) <input type="checkbox"/> Limite extremo de idade ( $\leq 18$ anos e $\geq 35$ anos) <input type="checkbox"/> Intervalo longo entre gestações ( $>10$ anos) <input type="checkbox"/> Gestação múltipla <input type="checkbox"/> Grupo sanguíneo AB                      Se não, qual o grupo sanguíneo: <input type="checkbox"/> Etnia não branca <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$					
<b>AVALIAÇÃO CLÍNICAS</b>					
Peso:	kg	Altura:	m	IMC:	% gordura: %
PA:	mmHg	Cintura:	cm	Abdômen: cm	Quadril: cm
<b>ALIMENTAÇÃO</b>					
Toma refrigerante? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Consome peixes e frutos do mar? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não    Quantidade: Suplementação? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não    Qual? Leite e derivados? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não    Quantidade/dia: Castanhas, nozes, avelã, amendoim? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Ingestão diária de água: <input type="checkbox"/> Até 1L <input type="checkbox"/> 1 a 2 L <input type="checkbox"/> Mais de 2L Funcionamento do intestino: <input type="checkbox"/> Todos os dias <input type="checkbox"/> Dias alternados <input type="checkbox"/> 2 ou mais dias sem evacuar Consome alimentos integrais? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não    Quais: Toma algum chá? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não    Qual(is): Alergia alimentar? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não    Qual(is): Outras informações:					

<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>																																									
Material: sangue Data: Horário da coleta:	Material: urina Data: Horário da coleta: Tempo de retenção urinária:																																								
<table border="1"> <tr><td>Hemácias</td><td style="text-align: right;">x10<sup>6</sup>/μL</td></tr> <tr><td>Hemoglobina</td><td style="text-align: right;">g/dL</td></tr> <tr><td>Hematócrito</td><td style="text-align: right;">%</td></tr> <tr><td>Plaquetas</td><td style="text-align: right;">x10<sup>3</sup>/μL</td></tr> <tr><td>Global de leucócitos</td><td style="text-align: right;">x10<sup>3</sup>/μL</td></tr> <tr><td>Neutrófilos</td><td style="text-align: right;">x10<sup>3</sup>/μL</td></tr> <tr><td>Linfócitos</td><td style="text-align: right;">x10<sup>3</sup>/μL</td></tr> <tr><td>Monócitos</td><td style="text-align: right;">x10<sup>3</sup>/μL</td></tr> <tr><td>Eosinófilos</td><td style="text-align: right;">x10<sup>3</sup>/μL</td></tr> <tr><td>Basófilos</td><td style="text-align: right;">x10<sup>3</sup>/μL</td></tr> </table>	Hemácias	x10 <sup>6</sup> /μL	Hemoglobina	g/dL	Hematócrito	%	Plaquetas	x10 <sup>3</sup> /μL	Global de leucócitos	x10 <sup>3</sup> /μL	Neutrófilos	x10 <sup>3</sup> /μL	Linfócitos	x10 <sup>3</sup> /μL	Monócitos	x10 <sup>3</sup> /μL	Eosinófilos	x10 <sup>3</sup> /μL	Basófilos	x10 <sup>3</sup> /μL	<table border="1"> <tr><td>Leucócitos</td><td></td></tr> <tr><td>Urobilinogênio</td><td style="text-align: right;">mg/dL</td></tr> <tr><td>Bilirrubina</td><td></td></tr> <tr><td>Sangue</td><td></td></tr> <tr><td>Nitrito</td><td></td></tr> <tr><td>pH</td><td></td></tr> <tr><td>Densidade</td><td></td></tr> <tr><td>Proteínas</td><td></td></tr> <tr><td>Glicose</td><td></td></tr> <tr><td>Corpos cetônicos</td><td></td></tr> </table>	Leucócitos		Urobilinogênio	mg/dL	Bilirrubina		Sangue		Nitrito		pH		Densidade		Proteínas		Glicose		Corpos cetônicos	
Hemácias	x10 <sup>6</sup> /μL																																								
Hemoglobina	g/dL																																								
Hematócrito	%																																								
Plaquetas	x10 <sup>3</sup> /μL																																								
Global de leucócitos	x10 <sup>3</sup> /μL																																								
Neutrófilos	x10 <sup>3</sup> /μL																																								
Linfócitos	x10 <sup>3</sup> /μL																																								
Monócitos	x10 <sup>3</sup> /μL																																								
Eosinófilos	x10 <sup>3</sup> /μL																																								
Basófilos	x10 <sup>3</sup> /μL																																								
Leucócitos																																									
Urobilinogênio	mg/dL																																								
Bilirrubina																																									
Sangue																																									
Nitrito																																									
pH																																									
Densidade																																									
Proteínas																																									
Glicose																																									
Corpos cetônicos																																									
Observações: Última refeição às: Glicemia: HbA1c:	Análise física/sedimento: Última urina às:																																								
<b>ANOTAÇÕES IMPORTANTES</b>																																									