

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas

Letícia Gonçalves Silva

**PRÉ-ECLÂMPsia E RISCOS LATENTES APÓS O PARTO (ESTUDO
PERLA - BRASIL): Avaliação de marcadores de disfunção endotelial**

Belo Horizonte
2023

Letícia Gonçalves Silva

**PRÉ-ECLÂMPsia E RISCOS LATENTES APÓS O PARTO (ESTUDO
PERLA - BRASIL): Avaliação de marcadores de disfunção endotelial**

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 Nessrala Alpoim

Coorientadora: Jussara de Souza Mayrink Novais

Belo Horizonte

2023

S586p Silva, Letícia Gonçalves.
Pré-eclâmpsia e riscos latentes após o parto (estudo Perla - Brasil)
[recurso eletrônico] : avaliação de marcadores de disfunção endotelial /
Letícia Gonçalves Silva. – 2023.
1 recurso eletrônico (102 f. : il.) : pdf

Orientadora: Patrícia Nessrala 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. Doenças cardiovasculares – Teses. 3.
Disfunção endotelial – Teses. 4. Trombomodulina – Teses. I. Alpoim,
Patrícia Nessrala. II. Novais, Jussara de Souza Mayrink. III.
Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. VI.
Título.

CDD: 618.3



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

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14:00 horas do dia onze de dezembro de dois mil e vinte e três, na Sala 3062, Faculdade de Farmácia, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **Letícia Gonçalves Silva**. A presidência da sessão coube à **Patrícia Nessralla Alpoim**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Júnea Paolucci de Paiva Silvino**, UFSJ; **Valeria Sandrim**, FMRP-USP; **Jussara de Souza Mayrink Novais**, UFMG, coorientadora; e **Patrícia Nessralla Alpoim**, UFMG, orientadora. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: "**PRÉ-ECLÂMPsia E RISCOS LATENTES APÓS O PARTO (ESTUDO PERLA - BRASIL): Avaliação de marcadores de disfunção endotelial**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **aprovada a Dissertação de Mestrado**. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Júnea Paolucci de Paiva Silvino
UFSJ

Profa. Valeria Sandrim
FMRP-USP

Profa. Jussara de Souza Mayrink Novais - Coorientadora
UFMG

Profa. Patrícia Nessralla Alpoim - Orientadora
UFMG



Documento assinado eletronicamente por **Júnea Paolucci de Paiva Silvino**, **Usuária Externa**, em 11/12/2023, às 17:24, 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 **Patrícia Nessralla Alpoim**, **Professora do Magistério Superior**, em 11/12/2023, às 17:54, 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 **Valeria Cristina Sandrim, Usuário Externo**, em 12/12/2023, às 14:14, 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 14/12/2023, às 14:46, 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?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[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 **2872097** e o código CRC **1C18D185**.

AGRADECIMENTOS

Nenhuma batalha é vencida sozinha. Ao longo dessa jornada tive o privilégio de ter ao meu lado algumas pessoas que me deram força e estímulo para que a caminhada se tornasse mais leve.

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado o dom da vida, ter cuidado de mim todo esse tempo, guiando meus passos e a minha mente, permitindo que eu evoluísse até aqui. Só o Senhor saber o quanto me sustentou!

Aos meus pais, por sempre acreditarem em mim, e que não mediram esforços para me proporcionar oportunidades as quais eu não tivesse, talvez não estivesse onde estou. Todas minhas conquistas são suas!

À Catarina, cujo apoio inabalável, compreensão e suporte constante foram fundamentais para a concretização deste trabalho. Sua presença e incentivo foram o meu acalanto e literalmente me salvaram nos momentos desafiadores. Sou imensamente grata por ter uma pessoa excepcional ao meu lado.

À toda minha família, em especial os meus irmãos, certeza de que nunca estarei sozinha, pelo apoio e pela torcida de sempre, não só na vida acadêmica, mas em todos os momentos da minha vida.

À melhor professora e orientadora, Patrícia Nessralla, por todos os ensinamentos, pela paciência, dedicação e carinho. Por ter acreditado em mim e impulsionado essa decisão que me tirou da minha zona de conforto e me transformou.

À coorientadora Jussara Mayrink pelas contribuições e *insights* enriquecedores.

Às mulheres que escolheram contribuir com a ciência e se disponibilizaram tão gentilmente. Eu amei acolhê-las.

À Mara, por ser minha amiga da vida e companheira em mais uma jornada! Estou muito orgulhosa de mais esse caminho que trilhamos juntas. Ter alguém que entendesse os meus sentimentos foi o conforto que eu precisava nos momentos difíceis.

Ao projeto LabTest, em especial à Nathália, Bárbara e Prof. Edna pelo auxílio nas análises estatísticas.

À Prof. Luci Dusse pela viabilização dos Kits para ELISA e inspiração nos estudos de pré-eclâmpsia.

Às meninas do grupo de pesquisa do Projeto PERLA: sem vocês, nada disso seria possível! Muito obrigada pela dedicação, pela companhia e compreensão em meus momentos de ausência. Desejo as melhores coisas para vocês.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho: meu eterno sentimento de gratidão!

“Por vezes, sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença específica da gestação, que afeta cerca de 2 a 10% das gestações no mundo, e emerge como um fator de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares (DCV). Até o momento, não foram estabelecidas diretrizes definitivas para o acompanhamento pós-parto e prevenção de DCV subsequente em mulheres afetadas pela PE. A disfunção endotelial desempenha um papel crucial na fisiopatologia da PE, e evidências substanciais indicam que essas alterações não se reestabelecem após o parto. A L-Arginina Dimetil Assimétrica (ADMA) e a trombomodulina (TM) são biomarcadores que refletem a biodisponibilidade de óxido nítrico e lesão endotelial, respectivamente, e níveis aumentados já foram associados à aterosclerose, doença renal crônica e infarto agudo do miocárdio. Dada a possibilidade de alterações desses marcadores antes da manifestação dos sintomas clínicos, a disfunção endotelial pode ser considerada a interseção entre o histórico de PE e o risco aumentado para DCV. Nesse contexto, objetivou-se avaliar parâmetros físicos (IMC, percentual de gordura, pressão arterial, circunferências de cintura e quadril), perfil lipídico, síndrome metabólica e os biomarcadores ADMA e TM em mulheres com histórico de PE, comparando-as com aquelas com gestações saudáveis, no mesmo período. Foram avaliadas 188 mulheres seis a 15 anos após a gestação: 102 com gestações saudáveis e 86 com histórico de PE. Observou-se um aumento significativo nos valores de IMC ($p=0,004$), percentual de gordura ($p=0,008$), circunferência de cintura ($p=0,007$), pressão arterial sistólica ($p<0,001$), pressão arterial diastólica ($p<0,001$), pressão arterial média ($p<0,001$), LDL ($p<0,001$) e prevalência de síndrome metabólica ($p=0,027$) nas mulheres com histórico de PE. Além disso, detectou-se níveis plasmáticos elevados de ADMA e TM nas mulheres com histórico de PE ($p=0,012$ e $p=0,002$, respectivamente). Esses achados sugerem uma associação entre a disfunção endotelial e o aumento do risco futuro de DCV em mulheres com antecedente de PE. A compreensão dos mecanismos pelos quais a PE afeta o sistema cardiovascular contribui para a identificação das mulheres em risco para o desenvolvimento de uma ferramenta subclínica que permitirá guiar as tomadas de decisões no manejo dessas mulheres após a PE.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia; doenças cardiovasculares; disfunção endotelial; ADMA; trombomodulina

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a pregnancy-specific disorder affecting approximately 2 to 10% of pregnancies worldwide, emerging as a risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVD). To date, definitive guidelines for postpartum monitoring and prevention of subsequent CVD in women affected by PE have not been established. Endothelial dysfunction plays a crucial role in the pathophysiology of PE, with substantial evidence indicating that these changes do not resolve after childbirth. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and thrombomodulin (TM) are biomarkers reflecting nitric oxide bioavailability and endothelial injury, respectively, with elevated levels previously associated with atherosclerosis, chronic kidney disease, and acute myocardial infarction. Given the potential alterations in these markers before the manifestation of clinical symptoms, endothelial dysfunction can be considered the intersection between the history of PE and the increased risk of CVD. In this context, the aim was to assess physical parameters (BMI, body fat percentage, blood pressure, waist and hip circumferences), lipid profile, metabolic syndrome, and the biomarkers ADMA and TM in women with a history of PE, comparing them to those with healthy pregnancies during the same period. A total of 188 women were evaluated six to 15 years post-pregnancy: 102 with healthy pregnancies and 86 with a history of PE. A significant increase was observed in BMI values ($p=0.004$), body fat percentage ($p=0.008$), waist circumference ($p=0.007$), systolic blood pressure ($p<0.001$), diastolic blood pressure ($p<0.001$), mean arterial pressure ($p<0.001$), LDL ($p<0.001$), and prevalence of metabolic syndrome ($p=0.027$) in women with a history of PE. Additionally, elevated plasma levels of ADMA and TM were detected in women with a history of PE ($p=0.012$ and $p=0.002$, respectively). These findings suggest an association between endothelial dysfunction and an increased future risk of CVD in women with a history of PE. Understanding the mechanisms through which PE affects the cardiovascular system contributes to identifying women at risk for developing a subclinical tool that will guide decision-making in the management of these women after PE.

Keywords: preeclampsia; cardiovascular diseases; endothelial dysfunction; ADMA; thrombomodulin.

LISTA DE FIGURAS E FLUXOGRAMAS

Figura 1 – Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia	20
Figura 2 – Síntese de ADMA a partir de resíduos metilados de arginina e sua interferência na síntese de NO	23
Figura 3 – Delineamento experimental do estudo	32
Figura 4 – Fluxograma: construção da população do estudo	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cálculo do tamanho amostral para PAS, PAD, PAM, LDL e circunferência da cintura	35
Tabela 2 – Distribuição das participantes do estudo de acordo com a origem da seleção	43
Tabela 3 – Dados demográficos e características clínicas da população do estudo	44
Tabela 4 – Frequência de doenças crônicas e síndrome metabólica	45
Tabela 5 – Dados relacionados ao histórico gestacional das participantes	46
Tabela 6 – Parâmetros bioquímicos relacionados ao perfil lipídico (CT, HDLc, L DLc, TG e VLDLc)	46
Tabela 7 – Concentração plasmática de ADMA e TM nos grupos estudados	47
Tabela 8 – Análise de regressão linear: modelos considerando PAS, PAD, PAM e LDL como variáveis dependentes	49

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABC-HRP	Complexo avidina-biotina-peroxidase
AC	Anticorpos
ADMA	L-Arginina Dimetil Assimétrica
AVC	Acidente vascular cerebral
cm	Centímetros
COLTEC	Colégio Técnico da Universidade Federal de Minas Gerais
CT	Colesterol total
DCV	Doenças cardiovasculares
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EDTA	Ácido etilenoniaminotetracético
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ET-1	Endotelina-1
FAFAR	Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FvW	Fator de von Willebrand
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>

HJK	Hospital Júlia Kubitschek
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de massa corporal
kg	Kilogramas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
m	Metros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mg/dL	Miligrama por decilitro
ng/dL	Nanograma por decilitro
NOS	Óxido nítrico sintase
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PE	Pré-eclâmpsia
PIGF	Fator de crescimento placentário
RPM	Rotações por minuto
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
sEng	Endoglina solúvel

sFlt-1	Tirosina quinase solúvel tipo 1
siCAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
SM	Síndrome metabólica
sVCAM	Molécula de adesão vascular-1
TG	Triglicérides
TM	Trombomodulina solúvel
TMB	Tetrametilbenzidina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VEFG	Fator de crescimento endotelial
μL	Microlitros
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E RELEVÂNCIA	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Pré-eclâmpsia.....	17
2.1.1 Definição, características clínicas e incidência	17
2.1.2 Fatores de risco	18
2.1.3 Fisiopatologia	18
2.2 Pré-eclâmpsia e disfunção endotelial	21
2.3 Repercussões maternas da pré-eclâmpsia	24
2.4. Histórico de pré-eclâmpsia e risco de doenças cardiovasculares	25
2.5 Disfunção endotelial e a predição de doenças cardiovasculares após a PE	27
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4 MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 Delineamento experimental e aspectos éticos	32
4.2 Casuística.....	33
4.2.1 Critérios de inclusão	33
4.2.2 Critérios de não inclusão	35
4.3 Tamanho amostral	35
4.4 Recrutamento e seleção das participantes.....	36
4.5 Coleta de dados e avaliação física	37
4.6 Amostra biológica: coleta e armazenamento	38
4.7 Avaliação do perfil lipídico	39
4.7.1 Determinação do colesterol total.....	39
4.7.2 Determinação do colesterol HDL	39
4.7.3 Determinação do colesterol LDL.....	40

4.7.4 Determinação dos triglicérides	40
4.8 Definição de síndrome metabólica	41
4.9 Avaliação de biomarcadores laboratoriais de disfunção endotelial.....	41
4.9.1 Determinação da concentração de ADMA	41
4.9.2 Determinação da concentração de trombotomodulina.....	41
4.10 Análises estatísticas	42
5 RESULTADOS	43
6 DISCUSSÃO	50
6.1 Características gerais da população e histórico gestacional	50
6.2 Fatores tradicionais de risco cardiovascular e marcadores bioquímicos....	51
6.3 Síndrome metabólica.....	55
6.4 Biomarcadores laboratoriais e identificação do risco cardiovascular após a PE	57
7 CONCLUSÃO	63
8 LIMITAÇÕES	64
9 PERSPECTIVAS	65
REFERÊNCIAS.....	66
ANEXO 1 - Parecer Consubstanciado do CEP - UFMG	79
ANEXO 2 - Parecer Consubstanciado do CEP - HJK	84
ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	89

1 INTRODUÇÃO E RELEVÂNCIA

A pré-eclâmpsia é um distúrbio hipertensivo gestacional caracterizado pelo surgimento de hipertensão em mulheres previamente normotensas, a partir da vigésima semana de gestação, podendo ou não estar associada à proteinúria. Na ausência da proteinúria, evidências de comprometimento sistêmico como trombocitopenia, cefaleia, atividade elevada de transaminases hepáticas, dor epigástrica, insuficiência renal, edema pulmonar, distúrbios visuais e/ou cerebrais, confirmam o diagnóstico (AGOG, 2020).

A pré-eclâmpsia incide em cerca de 2 a 10% das gestações em todo o mundo e está relacionada com altas taxas de morbimortalidade perinatal, constituindo uma das principais causas de óbito materno (LANSENS; VANDERBERK; SMEETS *et al.*, 2018).

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia envolve a perfusão placentária inadequada, acompanhada do estresse oxidativo e da liberação de fatores solúveis da placenta na circulação materna. Este conjunto de eventos desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada e disfunção endotelial, culminando nos sinais clínicos da doença (CHAPPEL *et al.*, 2021).

Até o momento, as abordagens terapêuticas encontram-se restritas ao manejo da pressão arterial, prevenção de convulsões e a administração profilática de ácido acetilsalicílico em baixas doses. Estudos recentes, em contrapartida, vêm evidenciando um aumento da incidência de doenças cardiovasculares em mulheres previamente afetadas pela pré-eclâmpsia (BEHRENS *et al.*, 2017; BROUWERS *et al.*, 2018; BENSCHOP; DUVEKOT; LENNEP, 2019).

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de óbito entre as mulheres no mundo (VIRANI *et al.*, 2021). Embora as taxas gerais de mortalidade por doenças cardiovasculares tenham diminuído nos últimos anos, observa-se um aumento significativo entre mulheres com idade inferior a 65 anos (ARORA *et al.*, 2019). A lacuna existente nas diretrizes de cuidado da saúde da mulher é um dos fatores que contribui para isso (THAKKAR; AGARWALA; MICHOS, 2021).

Apesar da constatação de que o histórico de pré-eclâmpsia seja um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e seus desfechos, não há, até o momento, a consagração de uma estratégia de seguimento dessas mulheres a

fim de evitar o estabelecimento dessas doenças. Tampouco, estabelece-se a definição do melhor momento para iniciar medidas que idealmente pudessem ser protetivas.

Cumprе ressaltar que, ainda incipiente, organizações de saúde têm reconhecido a pré-eclâmpsia como um fator de risco específico para doenças cardiovasculares em suas diretrizes, e implementaram recomendações para estratégias de triagem e prevenção (MOSCA *et al.*, 2011; HEIDA *et al.*, 2016; PAAUW; LELY *et al.*, 2018). Contudo, a incidência significativa de hipertensão arterial crônica e outras doenças cardiovasculares em mulheres durante os anos subsequentes à ocorrência da pré-eclâmpsia suscita análises que ratificam a condição como um relevante fator de risco.

A identificação de mulheres em risco e a padronização de políticas de prevenção dependem da compreensão dos mecanismos pelos quais a pré-eclâmpsia intervém no sistema cardiovascular. A interseção entre a história de pré-eclâmpsia e as doenças cardiovasculares ainda não está clara. Há fortes evidências de que as alterações endoteliais que ocorrem no curso da pré-eclâmpsia não se reestabelecem após o parto. A disfunção endotelial manifesta-se, principalmente, pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico. O óxido nítrico, importante mediador da homeostase vascular, atua como mensageiro intra e intercelular, promovendo vasodilatação e inibição da ativação plaquetária. Sua síntese ocorre a partir da L-arginina, por meio de uma reação catalisada por uma família de enzimas denominadas sintases do óxido nítrico. A avaliação laboratorial do óxido nítrico é complexa, devido à sua meia-vida extremamente curta e concentração ínfima. Assim, a avaliação de forma indireta é usualmente utilizada.

Apesar do número crescente de pesquisas dedicadas a evidenciar que a disfunção endotelial persiste anos após a pré-eclâmpsia, poucos estudos averiguaram marcadores subclínicos que refletem a disfunção endotelial. Desse modo, objetivou-se caracterizar o perfil endotelial de mulheres seis a 15 anos após terem vivenciado a pré-eclâmpsia, comparando-as com mulheres que tiveram gestações não patológicas, no mesmo período. Para isso, foram avaliadas as concentrações plasmáticas da L-Arginina Dimetil Assimétrica (ADMA), molécula inibidora competitiva da síntese de óxido nítrico, e a trombomodulina, glicoproteína transmembrana que atua como receptora para a trombina na parede das células endoteliais (marcador de lesão endotelial) nessa população.

ADMA e trombomodulina são consideradas marcadores confiáveis da biodisponibilidade de óxido nítrico e lesão endotelial, respectivamente, e níveis aumentados já foram associados à aterosclerose, doença renal crônica e infarto agudo do miocárdio. Ademais, destaca-se a ADMA como um importante biomarcador capaz de diferenciar a forma precoce e tardia da pré-eclâmpsia, evidenciado previamente pelo nosso grupo de pesquisa.

Uma grande limitação dos estudos referentes à disfunção endotelial em mulheres anos após a pré-eclâmpsia e a sua relação com o risco cardiovascular é que grande parte deles avaliaram uma população com a presença de fatores de riscos predisponentes. Pré-eclâmpsia e doenças cardiovasculares compartilham muitos fatores de risco comuns, incluindo hipertensão crônica, diabetes, obesidade, doença renal e síndrome metabólica, tornando-os confundidores para a interpretação dos resultados. O sucesso da seleção das participantes com ausência de características que possam representar fatores de confusão, depende essencialmente do cuidado com que se procura obtê-las. Assim, é fundamental uma anamnese bem-feita, visando encontrar qualquer evidência na história pregressa da mulher, de fatos que possam sugerir uma disfunção endotelial, bem como uma análise rigorosa de prontuários e exames. No presente estudo, foi uma preocupação constante assegurar a elegibilidade das participantes, seguindo rigidamente os critérios de não inclusão.

Até o momento, não foram encontrados, em mulheres anos após a pré-eclâmpsia, resultados consistentes na investigação dos marcadores aqui analisados. Considerando a detecção do risco cardiovascular, a hipótese é de que estes marcadores se alteram precocemente à manifestação dos sintomas clínicos, e a disfunção endotelial pode ser o elo entre o histórico de pré-eclâmpsia e o risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Portanto, este estudo se justifica plenamente, podendo gerar conhecimentos que resultem em benefícios para o desenvolvimento de uma ferramenta capaz de identificar o risco ainda numa fase subclínica, permitindo guiar as tomadas de decisões no manejo dessas mulheres após a pré-eclâmpsia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Pré-eclâmpsia

2.1.1 Definição, características clínicas e incidência

A pré-eclâmpsia (PE) é uma condição específica da gestação, definida pelo desenvolvimento de hipertensão a partir da vigésima semana de gestação, podendo ou não apresentar proteinúria. A hipertensão é definida como uma pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou uma pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, medida em pelo menos duas ocasiões com um intervalo mínimo de quatro horas entre elas. A proteinúria refere-se à presença de proteínas na urina, que pode ser medida de três maneiras: eliminação de 300 mg ou mais de proteínas na urina de 24 horas, relação proteinúria/creatininúria igual ou superior a 0,3 ou uma leitura igual ou superior a 2+ na análise de proteínas por fita reagente. Nos casos em que não há proteinúria, o diagnóstico é confirmado quando a mulher grávida apresenta condições como: baixa contagem de plaquetas (menos de 100.000/mm³), insuficiência renal (detectada pelo aumento dos níveis de creatinina no sangue), disfunção hepática (caracterizada pelo aumento da atividade das enzimas transaminases no sangue), dor epigástrica persistente no quadrante superior direito, edema pulmonar, dor de cabeça irresponsiva a medicamentos e/ou distúrbios visuais (ACOG, 2020).

Considerando a idade gestacional da manifestação clínica da PE, a doença pode ser classificada como precoce (< 34 semanas) ou tardia (≥ 34 semanas). Essas duas formas se associam a diferentes processos fisiopatológicos, com variações no que se refere a marcadores bioquímicos, fatores de risco genéticos e ambientais, prognóstico e características clínicas. A PE de início precoce geralmente está associada ao maior comprometimento do desenvolvimento placentário e da circulação uteroplacentária, remodelamento disfuncional das artérias uterinas, restrição do crescimento fetal e desfechos mais graves maternos e perinatais (PERAÇOLI *et al.*, 2019). A PE de início tardio está frequentemente associada a síndromes metabólicas, inflamação e comprometimento endotelial crônico. Assim, é comum sua associação com obesidade e doenças crônicas, como hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo

2. Essa forma de manifestação da doença pode ocorrer sem disfunção placentária considerável (VON DADELZEN *et al.*, 2011).

O aumento da pressão arterial (PA) para valores de PAS ≥ 160 mmHg e/ou PAD ≥ 110 mmHg é considerado um critério de gravidade, geralmente associada à proteinúria intensa (≥ 2 g/24 horas) e/ou disfunção orgânica substancial materna (ACOG, 2020).

Estima-se que 50.000 mulheres em todo o mundo morram anualmente devido à PE, e a incidência é de 2 a 10%, dependendo da população estudada e da definição considerada da doença (LANSSSENS *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018). A PE também é a principal causa de prematuridade no Brasil (RAMOS; SASS; COSTA, 2017).

2.1.2 Fatores de risco

Os principais fatores de risco associados à PE compreendem histórico de PE e/ou restrição do crescimento fetal em gestações anteriores, nuliparidade, gestação múltipla, idade materna extremamente jovem (inferior a 20 anos) ou avançada (35 anos ou superior) e uso de tecnologia de reprodução assistida. No contexto das características maternas, condições clínicas preexistentes, tais como obesidade, hipertensão crônica, diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional, trombofilias hereditárias, síndrome do anticorpo antifosfolípide, doença renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico e apneia obstrutiva do sono são fatores de risco significativos (AGOG, 2020). Recentemente, destacaram-se os fatores ambientais, como a qualidade do ar e altitudes elevadas, como contribuintes adicionais ao risco de PE (MATTIOLI *et al.*, 2023).

2.1.3 Fisiopatologia

A compreensão atual da etiologia da PE é limitada. No entanto, a placenta parece estar na origem da patologia. Acredita-se que a PE seja o resultado de uma complexa interação entre a placenta, fatores constitucionais maternos e a sua resposta imune (APLIN, 2020). A placenta desempenha um papel crucial na provisão de oxigênio e nutrientes ao feto em crescimento, além de exercer a função de eliminar resíduos metabólicos. Portanto, é responsável pelo estado de bem-estar fetal,

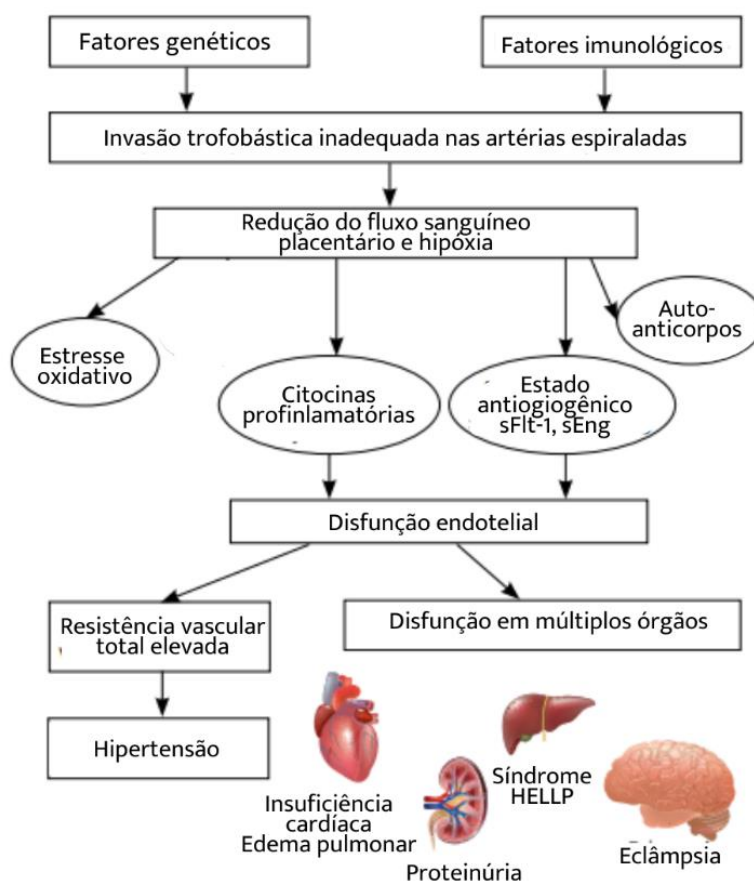
considerando-o dentro do âmbito da saúde materna. É importante destacar que eventos ocorridos nas fases iniciais da gravidez podem resultar em trajetórias distintas no desenvolvimento placentário (TOBI *et al.*, 2018).

Do ponto de vista fisiológico, em uma gestação ocorrem alterações estruturais e adaptações nos vasos sanguíneos maternos para acomodar o fluxo sanguíneo necessário ao desenvolvimento fetal. Uma transformação constitucional das paredes musculares das arteríolas faz com que esses vasos passem a apresentar maior capacitância. Ocorre uma perda de células musculares lisas e da lâmina elástica na parede do vaso sanguíneo, resultando na diminuição da resistência vascular e no fluxo sanguíneo reduzido, o que, por sua vez, culmina em um aumento do diâmetro vascular. Esse processo promove um maior fluxo sanguíneo e uma diminuição da pressão. Durante a formação da placenta, ocorre temporariamente a substituição do endotélio por uma camada de trofoblasto, sendo posteriormente restaurado durante o período gestacional. Nesse processo os citotrofoblastos fetais invadem e remodelam significativamente a estrutura das artérias espiraladas até atingirem o primeiro terço do miométrio. Essas mudanças causam um aumento significativo no fluxo sanguíneo para a placenta (APLIN, 2020).

Nas gestações com PE, estudos vem demonstrando que a placentação é incompleta porque os citotrofoblastos não conseguem invadir adequadamente o miométrio e transformar as artérias espiraladas. Essa falha morfogênética causa hipóxia placentária, levando ao estresse oxidativo e inflamação local que, por sua vez, desencadeiam disfunção endotelial materna sistêmica (PHIPPS *et al.*, 2019; RANA *et al.*, 2019). Vários estudos expuseram que, em situação de PE, a placenta isquêmica libera na corrente sanguínea os fatores responsáveis pelo aparecimento da doença materna (detritos sinciciais, radicais livres, fatores angiogênicos e antiangiogênicos, hormônios placentários e citocinas pró-inflamatórias) (KARUMANCHI, 2008; ALPOIM; GOMES; GODOI, 2011; DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2013; DUSSE *et al.*, 2013). Já foi demonstrado que o plasma de pacientes com PE apresenta concentrações anormais de fatores angiogênicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento placentário (PIGF) e antiangiogênicos como a tirosina quinase solúvel tipo 1 (sFlt-1) e a endogлина solúvel (sEng), evidenciando a participação dos fatores moleculares nas manifestações clínicas da doença (RIOS *et al.*, 2016; WALLACE; OWENS; LAMARCA, 2017).

A deficiência na placentação seguida de isquemia placentária resulta no aumento de fatores antiangiogênicos (sFlt-1 e sEng) na circulação materna. Esses fatores atuam antagonizando uma série de fatores angiogênicos como o PlGF. Isso leva a uma redução na concentração de fatores angiogênicos na circulação materna durante o primeiro e segundo trimestres, resultando em comprometimento da função endotelial e o desenvolvimento precoce da PE. O VEGF e o PlGF desempenham papel fundamental na manutenção da homeostase vascular. Além disso, o VEGF tem efeito vasodilatador por meio da indução da produção endotelial de óxido nítrico (NO) (SOUZA; AQUINO; LUZ *et al.*, 2021). Dessa forma, um desequilíbrio entre os fatores angiogênicos e antiangiogênicos está associado ao desenvolvimento da PE. Além disso, observou-se que placentas de mulheres com PE apresentam aterosclerose, estreitamento das artérias e arteríolas, deposição de fibrina e infartos, indicando a hipoperfusão placentária secundária (CHAPPEL *et al.*, 2021). A **figura 1** representa a fisiopatologia da PE.

Figura 1 – Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia



Adaptado de PANKIEWICZ *et al.*, 2019.

2.2 Pré-eclâmpsia e disfunção endotelial

O endotélio apresenta inúmeras funções no organismo, tais como regular o tônus vascular e garantir um estado vascular antitrombótico por meio da secreção de importantes mediadores como o NO e o Fator de von Willebrand (FvW) (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003).

O NO é um radical livre sintetizado por diversos tipos de células, dentre as quais destacam-se as células endoteliais. Sua produção ocorre em resposta a estímulos mecânicos e químicos da L-arginina, em uma reação catalisada por uma família de enzimas dependentes de cálcio, chamadas sintases de óxido nítrico (NOS) (MONCADA; HIGGS, 2006). O NO derivado da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) é um importante mediador da homeostase vascular, envolvendo-se em várias funções do endotélio, incluindo vasodilatação e inibição da ativação plaquetária. Portanto, desempenha um importante papel na regulação de várias funções cardiovasculares (CARNICER *et al.*, 2013).

Na gestação, o NO envolve-se em vários estágios, incluindo implantação do embrião, manutenção do relaxamento uterino durante a gestação, controle das contrações uterinas e adaptações fisiológicas essenciais para uma gravidez bem-sucedida, bem como regulação da PA. Evidenciou-se que a regulação positiva de eNOS, resultando em aumento de NO, contribuiu para o aumento do fluxo sanguíneo uteroplacentário por meio de alterações no tônus vascular (ZULLINO; BUZZELLA; SIMONCINI, 2018).

A disfunção endotelial pode ser atribuída a qualquer alteração que comprometa o equilíbrio do endotélio, sendo associada a vários fatores físicos, moleculares, metabólicos e fenotípicos. Além da redução na produção e disponibilidade do NO, a disfunção endotelial pode se manifestar por alterações nos níveis de outros mediadores de vasodilatação e vasoconstrição, aumento na permeabilidade e rigidez vascular, inflamação, estresse oxidativo e resposta pró-trombótica. Essas alterações são frequentemente observadas na PE (MATTIOLI *et al.*, 2023).

Resultados de estudos em humanos e modelos animais demonstraram que o relaxamento vascular prejudicado na PE foi atribuído à biodisponibilidade reduzida de NO produzido via eNOS (SERRANO *et al.*, 2004; SANDRIM *et al.*, 2010). Nesse contexto, níveis reduzidos de NO podem contribuir para hipertensão, disfunção

endotelial e ativação da coagulação observadas na PE (DUSSE; ALPOIM; WALLER, 2013).

Inúmeras evidências reforçam que a PE é consequência da disfunção endotelial. Além da glomerulose endotelial, foram descritas alterações estruturais no endotélio da veia umbilical e vasos uteroplacentários (SHANKLIN; SIBAI, 1989; WANG *et al.*, 2002). A glomerulose endotelial é provavelmente a causa da proteinúria. O defeito na vasodilatação endotélio-dependente é a causa da hipertensão e desencadeia intensa vasoconstrição em diversos órgãos causando hipoperfusão. A ativação de células endoteliais é uma causa provável de inflamação sistêmica. Por fim, o aumento da permeabilidade das células endoteliais pode explicar o edema característico da PE (CALICCHIO *et al.*, 2013).

As modificações funcionais do endotélio materno na PE mostram-se pelo aumento do nível sérico de vários marcadores de ativação endotelial, como o FvW (ALPOIM *et al.*, 2011), endotelina-1 (ET-1), fibronectina, formas solúveis de moléculas de adesão (sE-selectina, sVCAM e sICAM) e as interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) (SANKARALINGAM; XU; DAVIDGE, 2009; WALLACE; OWENS; LAMARCA, 2017), além dos fatores antiangiogênicos sFlt-1 e sEng (PERUCCI *et al.*, 2014) mencionados anteriormente. A diminuição da vasodilatação dependente do endotélio foi demonstrada por técnicas não invasivas em mulheres com PE (VANWIJK *et al.*, 2000; YAMAMOTO *et al.* 2005). Ademais, outros fatores importantes parecem estar envolvidos na disfunção endotelial que acompanha a PE, como os pesquisados por nosso grupo há mais de uma década (DUSSE *et al.*, 2003; DUSSE *et al.*, 2008; ALPOIM *et al.*, 2013; DUSSE *et al.*, 2013 ALPOIM *et al.* 2018).

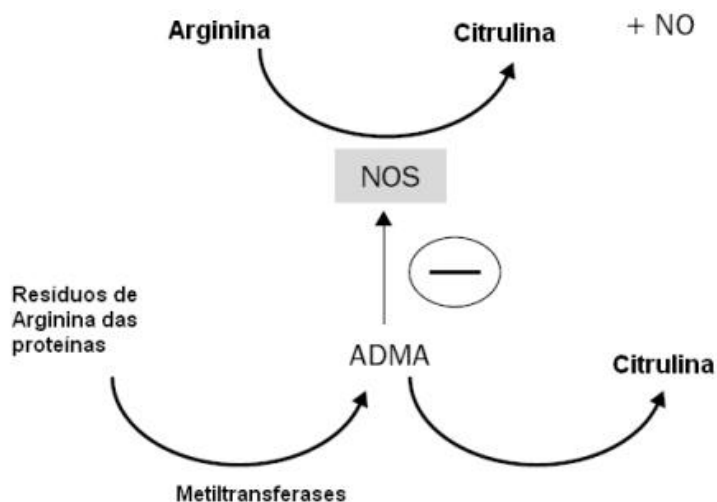
A L-Arginina Dimetil Assimétrica (ADMA) é um aminoácido de origem intracelular formado a partir da metilação da L-arginina (BOGER, 2004). AADMA é um inibidor competitivo endógeno de L-arginina para todas as três isoformas de NOS. Níveis elevados de ADMA bloqueiam a síntese de NO e limitam a absorção de L-arginina, contribuindo assim para o estresse oxidativo e interrompendo a biogênese do NO. Assim, níveis elevados de ADMA são associados a níveis reduzidos de NO, sendo por essa razão a ADMA reconhecida como um biomarcador de disfunção endotelial (WERONIKA; MARZENA, 2019).

Diversos estudos demonstraram níveis elevados de ADMA em mulheres com PE (ELLIS *et al.*, 2001; BRAEKKE *et al.*, 2009; SAVVIDOU *et al.*, 2003; SANDRIM *et al.*, 2010). Um estudo do nosso grupo destacou ainda que a ADMA parece ser

importante para diferenciar as formas precoce e tardia da doença (ALPOIM, *et al.*, 2013).

A síntese de ADMA e sua interferência na síntese de NO é demonstrada na **figura 2**.

Figura 2 - Síntese de ADMA a partir de resíduos metilados de arginina e sua interferência na síntese de NO



Fonte: ALPOIM, P. N. Avaliação de Polimorfismos do Gene da NO-Sintase Endotelial e da Síntese do Óxido Nítrico na Pré-Eclâmpsia. 2012. Tese - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte

A trombomodulina (TM) é uma proteína transmembrana, com função anticoagulante, expressa nas células endoteliais. A TM ativa a proteína C, resultando em inativação dos fatores Va e VIII da cascata da coagulação, e a redução da formação de trombina. A TM também está envolvida nas respostas antiinflamatórias (ESMON, 1995). Em caso de lesão da célula endotelial, a TM completa pode ser clivada por proteases inflamatórias e radicais de oxigênio, liberando sua forma solúvel na circulação, que é considerada um marcador confiável de lesão endotelial (BOEHME; GALLE; STREMMEL, 2002).

Nosso grupo de pesquisa e outros encontraram níveis plasmáticos aumentados de TM em mulheres com PE (DUSSE *et al.*, 2008; WIWANITKIT, 2008 DUSSE *et al.*, 2013; HSU *et al.*, 2013). Recentemente, os resultados de um estudo caso-controle do nosso grupo evidenciaram valores aumentados de TM em mulheres com PE precoce, em relação às mulheres com PE tardia, mas não foram encontradas diferenças significativas entre as mulheres com PE e as normotensas, destacando a necessidade

de conduzir estudos longitudinais para melhor avaliação do papel desses processos na fisiopatologia da doença (ALPOIM *et al.*, 2018).

Embora a participação de ADMA e TM no desenvolvimento e progressão da PE seja evidenciada, pouco se sabe sobre o comportamento e papel dessas moléculas nos efeitos tardios da doença.

2.3 Repercussões maternas da pré-eclâmpsia

O agravamento dos sintomas da PE pode ocorrer de forma rápida, inesperada e até mesmo fulminante, evoluindo para quadros críticos como a eclâmpsia e a síndrome HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet*) (ACOG, 2020).

A eclâmpsia é definida pela ocorrência de convulsões em mulheres com PE, que não podem ser explicadas por outras causas como epilepsia, isquemia arterial cerebral, infarto, hemorragia intracraniana e uso de drogas. A eclâmpsia pode ocorrer antes, durante ou após o parto e geralmente manifesta-se após sinais e sintomas sistêmicos da doença, mas uma proporção significativa de mulheres (20-38%) não demonstra sinais de alerta antes do episódio convulsivo (NORAIHAN; SHARDA; JAMMAL, 2005). Convulsões podem levar à hipóxia cerebral, traumas em qualquer parte do corpo e asfixia por aspiração de saliva. A eclâmpsia acomete, mundialmente, de 2,7 a 8,2 mulheres a cada 10.000 (CHAIWORAPONGSA *et al.*, 2014). No Brasil, uma revisão sistemática indicou sua incidência em 0,6%, o que provavelmente está subestimado, em face da escassez de dados (ABALOS *et al.*, 2013).

A síndrome HELLP é caracterizada por hemólise, elevação da atividade das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas. Os principais sintomas dessa síndrome são epigastralgia, náuseas e vômitos (RAMOS; SASS; COSTA, 2017).

Os desfechos descritos podem desencadear acidentes cerebrovasculares, ruptura hepática, edema pulmonar e insuficiência renal aguda, que podem culminar em óbito materno e/ou perinatal. (CHAIWORAPONGSA *et al.*, 2014). As implicações da PE e de seus complicadores pareciam, até então, se restringir ao ciclo gravídico-puerperal. Entretanto, nas últimas décadas, tornou-se mais evidente que as implicações da PE não se limitam à gravidez em si, mas que a mulher experimenta um risco aumentado de desenvolver eventos cardiovasculares e metabólicos anos

após o parto (DAVIS; LADAM; LEWANDOWSKI *et al.*, 2012; PAAUW, LUIJKEN; FRANX *et al.*, 2016).

2.4. Histórico de pré-eclâmpsia e risco de doenças cardiovasculares

Em relação às consequências à saúde da mulher, Behrens *et al.* mostraram que no primeiro ano pós-parto, mulheres que tiveram algum distúrbio hipertensivo gestacional apresentaram taxas 12 a 25 vezes superiores em comparação com aquelas que tiveram gestações saudáveis. Essas mesmas taxas foram de três a 10 vezes maiores na avaliação entre um e 10 anos, e persistiram duas vezes mais altas quando avaliadas 20 ou mais anos após o parto (BEHRENS; BASIT; MELBYE *et al.*, 2017).

Inúmeros estudos vêm relatando que a PE está associada ao risco aumentado de HAC, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, AVC e hospitalização por DCV (MANN *et al.*, 1976; ARNADOTTI *et al.*, 2005; GAROVIC *et al.*, 2010; BROUWERS *et al.*, 2018). Bellamy *et al.* (2007). sugeriram um risco quase quatro vezes superior de HAC em mulheres após a PE. Aparentemente, esses maus desfechos se instalariam mais precocemente no grupo de mulheres com antecedente de PE, o que é ainda pior, na medida em que haveria mais tempo para o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo (GAROVIC *et al.*, 2010).

Cusimano *et al.* (2014) mostraram que mulheres com histórico de PE apresentam um risco 4,5 a 11,7 vezes maior de desenvolverem DCV após o parto, em comparação com mulheres que tiveram gestações normotensas. Um estudo recente mostrou que mulheres com histórico de PE apresentam chances três vezes maiores de desenvolverem HAC, e duas vezes maiores de desenvolverem doença cardíaca isquêmica (SUKMANEE *et al.*, 2022). Também é evidenciada uma associação entre o histórico pessoal de PE e o aumento do índice de massa corporal (IMC) e resistência à insulina vários anos após a gestação (SIBAI; ELNAZER; GONZALEZ, 1986; POUTA *et al.*, 2004).

Corroborando com esses achados, os resultados de um estudo recente indicaram uma prevalência de 12,7% de DCV e doenças cerebrovasculares, de 44,4% de hipertensão, 20,6% de doença renal crônica e 17,5% de diabetes em mulheres 10 anos após a ocorrência de PE na Austrália. As mulheres com histórico de PE

apresentaram maior incidência de resultados adversos em comparação com mulheres que tiveram gestações normotensas. Nesse mesmo estudo foram avaliados os resultados dos biomarcadores considerados preditivos do desenvolvimento de PE (sFlt1, PlGF e sEng) obtidos durante a gestação, e procurou-se estabelecer suas relações com o desenvolvimento de desfechos adversos. Conclui-se que os marcadores em questão não possibilitam prever com precisão os resultados cardiometabólicos a longo prazo (SCHROERS *et al.*, 2022).

As DCV são frequentemente causadas pela aterosclerose, um processo caracterizado pelo acúmulo de gordura, material fibrótico e cálcio na camada íntima das artérias, formando placas. Com o tempo, as placas podem obstruir os vasos sanguíneos ou se desprender, liberando trombos. A obstrução de uma artéria devido a um ateroma ou trombo pode resultar em eventos isquêmicos, como infarto agudo do miocárdio (IAM), AVC ou embolia pulmonar, entre outros (LIBBY *et al.*, 2019).

A disfunção endotelial manifestada em áreas propensas a lesões da vasculatura arterial, resulta nas primeiras alterações detectáveis da progressão de uma lesão aterosclerótica. A aterosclerose tem início com o aumento dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no sangue, que se acumulam na camada íntima das artérias (BÓREN; WILLIAMS, 2016) e sofrem oxidação (FERENCE *et al.*, 2017). Esse processo leva à formação de espécies reativas de oxigênio que desencadeiam inflamação e ativam o sistema imunológico (GISTERA; HANSSON, 2017). As quimiocinas, liberadas pelas células endoteliais, atraem os monócitos para a camada íntima das artérias, onde se diferenciam em macrófagos e fagocitam as partículas de LDL, transformando-se em células espumosas. Os linfócitos T também são atraídos para a camada íntima e induzem a migração de células musculares lisas da camada média das artérias para a camada íntima (LLORENTE-CORTÉS; MARTÍNEZ-GONCÁLEZ; BADIMON, 2000).

Várias evidências indicam que a PE é um fator de risco independente para subsequentes complicações ateroscleróticas (KESSOUS *et al.*, 2015). No estudo conduzido por Zoet *et al.* (2018), foi constatado que em um período de 10 a 20 anos após a ocorrência da doença, 47% das mulheres com histórico de PE apresentaram placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, enquanto 26% delas tiveram estenose significativa. Alguns autores associaram a idade gestacional precoce do início da PE com aterosclerose subclínica. Christensen *et al.* (2017) descreveram que a idade

gestacional no início da PE está negativamente associada a marcadores de aterosclerose subclínica 12 anos após o parto. Eles concluíram que, potencialmente, a idade gestacional no início da PE pode ser útil para direcionar a prevenção de DCV após a PE.

Nesse contexto, a PE tem sido reconhecida como um fator de risco independente para futuras DCV e a inclusão do histórico de PE em avaliações de risco específicas para mulheres tem sido incentivada em algumas diretrizes (WHELTON *et al.*, 2017; VISSEREN *et al.*, 2021). O histórico de PE como fator de risco é adicionado aos fatores de risco tradicionais para predição de DCV, como hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo. No entanto, o aumento da incidência dos fatores de risco tradicionais em mulheres que desenvolveram PE isoladamente, não explica o aumento do risco de DCV (HAVENON *et al.*, 2021).

Lacunas na compreensão da relação entre PE e o desenvolvimento das DCV são evidentes. A falta de informações precisas abrange a identificação do momento em que se inicia o comprometimento vascular e o aumento da PA após a PE, as variações no risco de HAC ao longo dos anos, as diretrizes adequadas para o acompanhamento dessas mulheres e os exames necessários que poderiam prever o desenvolvimento das DCV. Adicionalmente, a escassez de estudos de grande escala que investiguem o impacto das mudanças no estilo de vida no risco de DCV em mulheres com histórico de PE é evidente (BEHRENS *et al.*, 2017). Tais lacunas ressaltam a necessidade de um acompanhamento vitalício para mulheres com histórico de PE, visando implementar medidas preventivas contra o surgimento de DCV.

2.5 Disfunção endotelial e a predição de doenças cardiovasculares após a PE

Atualmente, não há um consenso sobre o momento apropriado para iniciar a triagem do risco cardiovascular em mulheres após a PE, nem são estabelecidos marcadores específicos para esse fim (MOSCA *et al.*, 2011; SHENNAN; DUHIG, 2015). Os mecanismos pelos quais a PE afeta a saúde cardiovascular da mulher ainda não são totalmente compreendidos, embora possam envolver fatores de risco cardiovasculares preexistentes. Alternativamente, o aumento do risco de DCV a longo prazo em mulheres com histórico de PE pode ser resultado de danos vasculares

causados pela doença, que persistem após a gestação e desempenham um papel prejudicial durante o envelhecimento do sistema vascular (KVEHAUGEN *et al.*, 2011).

A ativação endotelial é um dos mecanismos subjacentes ao risco cardiovascular e acredita-se que a disfunção endotelial esteja envolvida na progressão da aterosclerose (ELLIS *et al.*, 2001; DANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007; BRAEKKE *et al.* 2009;). Dessa forma, a disfunção endotelial pode ser o elo entre a PE e o desenvolvimento de DCV.

A disfunção endotelial transitória, mas grave, observada na PE, potencializa uma cascata de eventos que progride para aterosclerose (BELLAMY *et al.*, 2007). Milic *et al.* (2017) conduziram uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de determinar se mulheres com PE têm aumento da carga aterosclerótica, conforme determinado pela espessura da camada íntima-média da carótida, em comparação com mulheres que não tiveram PE. A maioria dos estudos avaliados na metanálise observaram que a carga aterosclerótica está presente durante a gestação das pacientes com PE. Essas alterações parecem estar envolvidas na evolução da lesão aterosclerótica, com subsequente desenvolvimento de DCV. Dessa forma, sugeriu-se o estudo do uso de estatinas no tratamento da PE, visando reduzir a disfunção endotelial e, conseqüentemente, os eventos cardiovasculares adversos no futuro.

Vários estudos mostraram função endotelial materna reduzida meses ou anos após uma gestação com PE (AGATISA *et al.*, 2004; HAMAD *et al.*, 2007; LAMPINEN *et al.*, 2006; PAEZ *et al.*, 2009). O maior estudo durou três anos após o parto e examinou 78 mulheres com histórico de PE, 35 mulheres com histórico de PE por mais de uma vez e 48 mulheres com gestações normotensas. As mulheres com histórico de PE apresentaram diminuição significativa na resposta aos vasodilatadores. Essa alteração mostrou-se mais marcante naquelas que tiveram PE pela segunda vez (CHAMBERS *et al.*, 2001). Isso foi confirmado por outros estudos que mostraram a persistência da resposta endotelial anormal aos vasodilatadores por muitos anos (15 a 25) após a PE (RAMSAY *et al.*, 2003; LAMPINEN *et al.*, 2006). Além disso, foi observado que oito anos após a PE as concentrações de sFlt-1 e proteína C reativa circulante no sangue materno são anormalmente altas (KVEHAUGEN *et al.*, 2011).

Revisando a literatura constata-se se que poucos estudos (GLAUDER-SENDER *et al.*, 2012; ALMAA *et al.*, 2018) investigaram se os marcadores circulantes, em particular, aqueles que refletem a angiogênese e a inflamação, podem estar envolvidos na disfunção endotelial persistente que pode ser responsável pelo aumento

do risco de DCV nas mulheres com histórico de PE. Além disso, percebeu-se que alguns estudos (GLAUDER-SENDER *et al.*, 2012; SUKMANEE *et al.*, 2022) investigaram mulheres com condições predisponentes conhecidas, o que pode ser um viés para interpretação dos resultados.

Sandvik *et al.* (2013) investigaram fatores de risco cardiovascular em mulheres previamente saudáveis 10 anos após a PE. Não foi observada associação entre a PE e o fluxo sanguíneo arterial prejudicado, e nem espessamento da camada íntima da carótida. Porém, observou-se alterações em marcadores de disfunção endotelial circulantes, que podem detectar o risco cardiovascular de forma precoce, como níveis aumentados de urato e sFlt-1, e níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL). A ADMA e a L-arginina foram correlacionadas com mulheres com PE que tiveram filhos com baixo peso ao nascer.

Os prejuízos à função endotelial e vascular relacionados à ADMA e TM contribuem para a aterosclerose. Dessa forma, esses marcadores mostram-se promissores para prever o risco de DCV (MARTIN; MURPHY; CUMMINS, 2013; WERONIKA; MARZENA, 2019).

Níveis plasmáticos elevados da ADMA foram detectados em pacientes com várias condições cardiovasculares e metabólicas, como hipercolesteremia, aterosclerose, hipertensão, insuficiência renal ou cardíaca crônica, diabetes, AVC e hiper homocisteinemia (STÜHLINGER *et al.*, 2001; VALLANCE; LEIPER, 2004; TEERLINK *et al.*, 2009; SIBAL *et al.*, 2010). Foi demonstrado que a ADMA aumenta a resistência vascular sistêmica em humanos, consolidando o seu papel relevante como marcador em diversas patologias (VALLANCE; LEIPER, 2004).

Sendo TM solúvel considerada um marcador de lesão vascular, existe um interesse em investigar se ela pode representar um marcador de doenças arteriais ateroscleróticas. (MARTIN; MURPHY; CUMMINS, 2013).

Estudos anteriores sobre o papel da TM na doença arterial coronariana (DAC) apresentaram resultados controversos. Um estudo sugeriu que ela pode não representar um marcador de risco independente (MORANGE *et al.*, 2004). No entanto, outros estudos sugeriram que a TM contribuiria para o risco de eventos cardiovasculares juntamente com outros marcadores de coagulação (HWANG *et al.*, 1997). No estudo Risco de Aterosclerose nas Comunidades, a TM foi considerada um forte preditor de incidência de DAC dependendo da concentração do fator VIII (SALOMAA *et al.*, 1999).

Uma vez que ADMA e TM estão bem estabelecidas como marcadores de disfunção endotelial e risco cardiovascular, e visto que níveis aumentados dessas moléculas estejam relacionados à PE, a investigação da possível utilização desses marcadores como sinalizadores subclínicos na ocorrência de DCV após a PE faz-se necessária.

Análises anteriores das características clínicas relacionadas ao risco de DCV bem como o perfil lipídico foram conduzidas em uma amostra menor da população deste estudo. Os resultados revelaram níveis significativamente elevados de LDL nas mulheres com histórico de PE, em comparação com aquelas que tiveram gestações normotensas no mesmo período (COSTA, 2022; MOREIRA, 2023). Portanto, com o objetivo de identificar de forma precoce o risco aumentado de desenvolver DCV e auxiliar no prognóstico e controle dos efeitos cardíacos futuros da PE, o presente estudo tem como foco analisar os níveis plasmáticos de ADMA e TM em mulheres seis a 15 anos após terem vivenciado a PE. Esse período é destacado pela *American Heart Association* (AHA, 2017) como sendo de maior risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, AVC e morte por DCV, quando comparado com a segunda década de vida após a gestação complicada pela PE.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os níveis plasmáticos dos marcadores de disfunção endotelial, ADMA e TM, características clínicas e marcadores bioquímicos relacionados ao risco de desenvolvimento de DCV em mulheres com histórico de PE com critérios de gravidade, 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

Em mulheres com e sem histórico de PE:

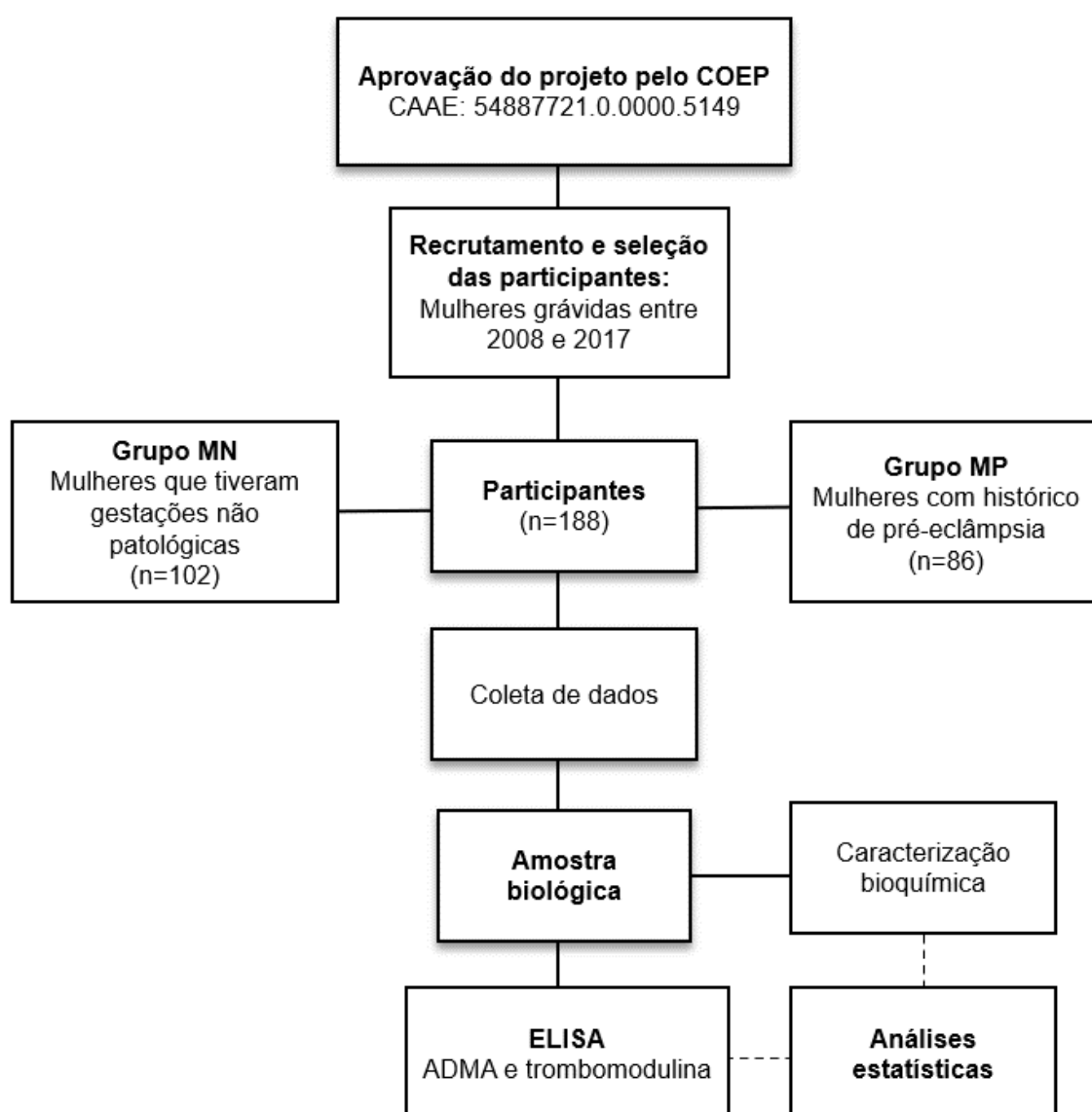
- Coletar dados relacionados ao histórico obstétrico, dados demográficos e condições de saúde, por meio de um questionário detalhado;
- Avaliar parâmetros físicos: peso, altura, IMC, percentual de gordura, PA, medidas de circunferência da cintura e quadril;
- Avaliar parâmetros laboratoriais bioquímicos relativos ao perfil lipídico: colesterol total, HDL, não-HDL, LDL, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicérides (TG);
- Determinar as concentrações plasmáticas de ADMA e TM e compará-las entre os grupos;
- Investigar a frequência de doenças crônicas relacionadas ao desenvolvimento de DCV (HAC, diabetes e hipercolesteremia).
- Investigar a frequência de síndrome metabólica (SM) na população do estudo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento experimental e aspectos éticos

Este estudo foi planejado e realizado conforme ilustrado na **Figura 3**.

Figura 3 – Delineamento experimental do estudo



Fonte: dados da pesquisa.

O presente estudo trata-se de um subprojeto de um projeto previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (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 nº 4.906.245, instituição coparticipante (**ANEXO 2**). As pesquisadoras esclareceram os objetivos da pesquisa de forma clara e direta a todas as mulheres envolvidas no estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**ANEXO 3**) foi obtido em todos os casos.

4.2 Casuística

Foram convidadas para participar do estudo mulheres que estiveram grávidas entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017. Aquelas que se enquadravam nos critérios de inclusão foram contactadas por telefone (*whatsapp*) e convidadas a participarem de uma avaliação para coleta de dados e amostra biológica no laboratório de Bioquímica Clínica da Faculdade de Farmácia da UFMG (FAFAR). Parte das participantes selecionadas compunham um banco de dados de um estudo pregresso sobre PE (doutorado da prof Patrícia Nessralla Alpoim) realizado pelo grupo de pesquisa da FAFAR, ao qual o presente se vincula. Ademais, foram recrutadas mulheres que integravam um banco de dados do Hospital Júlia Kubitschek (HJK) e por meio de divulgações em redes sociais e outras ferramentas de comunicação.

As mulheres elegíveis e que concordaram participar foram classificadas em dois grupos, conforme condição da gestação:

- **Grupo MP:** mulheres com histórico de PE em gestação que inclui o intervalo do estudo;
- **Grupo MN:** mulheres sem histórico de PE, com gestação saudável nesse intervalo.

Os dados para categorização das mulheres foram obtidos a partir da análise de prontuários, quando possível, cartão de pré-natal e dos registros dos bancos de dados. Quando necessário, as informações foram confirmadas a partir da análise de exames e documentos médicos da época da gestação solicitados às participantes.

4.2.1 Critérios de inclusão

4.2.1.1 Grupo MP

Foram incluídas nesse grupo mulheres com histórico de PE com critério de gravidade. A confirmação do diagnóstico da doença, considerando o momento da gestação, deu-se de acordo com as diretrizes da *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 2020), determinado por:

- Ocorrência de no mínimo dois episódios de PAS/PAD igual ou maior que 160/110 mmHg (com 2 horas de intervalo entre as medições), sendo complementado, mas não essencial, por:
- Proteinúria superior a 300 mg em urina de 24 horas, ou igual ou maior que 2+ (duas cruzeiras) em determinação semiquantitativa por fita reagente em amostras isoladas, ou igual ou maior que 0,3 mg/dL em relação proteinúria/creatinúria.

Na ausência da proteinúria, foram considerados sinais de gravidade e/ou sintomas de lesão de órgãos alvo, como:

- Trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³);
- 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 à outras doenças anteriormente diagnosticadas;
- Alterações visuais (escotomas cintilantes, turvação visual, etc.);

4.2.1.1 Grupo MN

As mulheres incluídas nesse grupo realizaram o pré-natal de risco habitual e, que não apresentavam histórico de hipertensão e lesões de órgãos-alvo, como proteinúria, antes ou durante a gestação.

4.2.2 Critérios de não inclusão

Considerando ambos os grupos, não foram incluídas mulheres que apresentavam previamente e no momento da gestação: doenças intercorrentes como distúrbios da coagulação, doenças autoimunes, hepáticas, renais, HAC, DCV, diabetes, câncer, além de obesidade. Considerou-se também critério para a não inclusão o diagnóstico de PE sem critérios de gravidade, diagnóstico inconclusivo, parto fora do intervalo do estudo e gestação em curso.

4.3 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado baseando-se nas principais variáveis relevantes relacionadas ao risco cardiovascular, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Considerando as variâncias para a PAS, PAD, PAM, LDL e medida da circunferência da cintura, um nível de significância de 5% e um poder de teste de 99%, encontrou-se um tamanho amostral menor do que o pertencente ao presente estudo. Os resultados estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Cálculo do tamanho amostral para PAS, PAD, PAM, LDL e circunferência da cintura

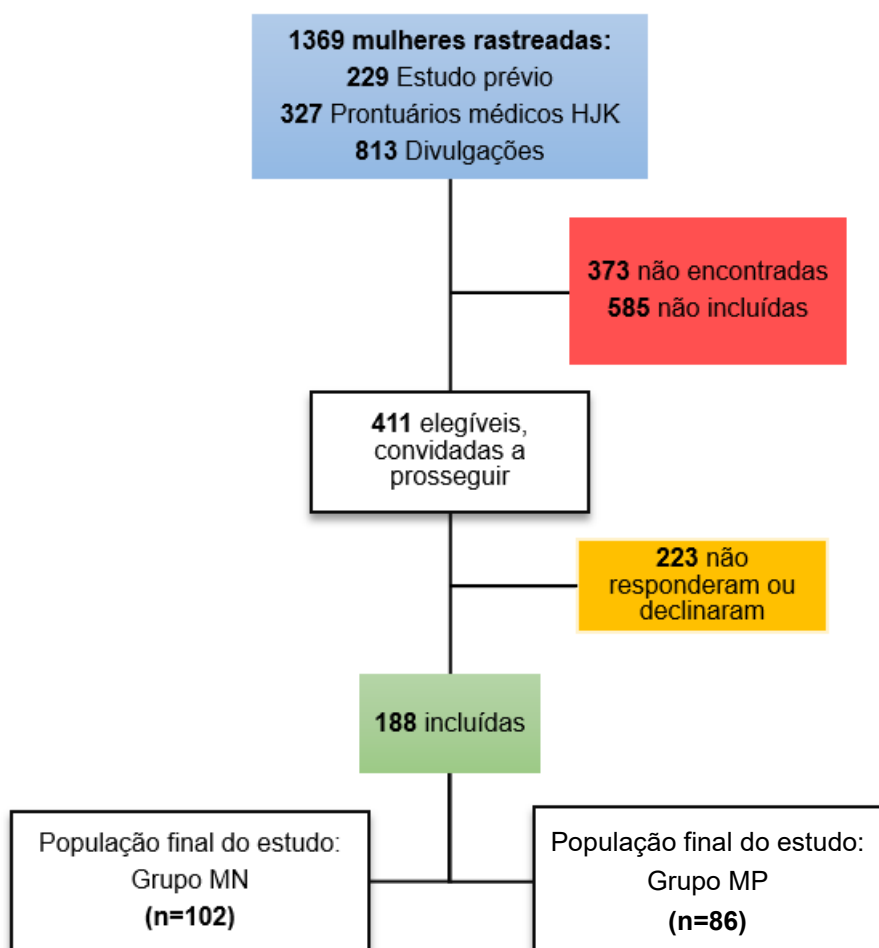
Variável	Tamanho por grupo	Tamanho amostral total
PAS	90	180
PAD	79	158
PAM	75	150
LDL	88	176
Circunferência da cintura	88	176

Fonte: dados da pesquisa. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; LDL: lipoproteína de baixa densidade; cm: centímetros.

4.4 Recrutamento e seleção das participantes

A **Figura 4** ilustra o processo de construção da população do estudo.

Figura 4 – Fluxograma: construção da população do estudo



Fonte: dados da pesquisa. HJK: Hospital Juscelino Kubitschek; Divulgações: redes sociais, abordagens boca-a-boca e cartazes físicos; MN: mulheres que tiveram gestação não-patológica; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia.

Inicialmente, o recrutamento concentrou-se nas mulheres que haviam participado do estudo conduzido pelo grupo de pesquisa da FAFAR, durante o período de 2008 a 2011. Procedeu-se a tentativas de estabelecer contato com um total de 229 mulheres empregando múltiplos meios, incluindo chamadas telefônicas, correspondências e pesquisas em redes sociais. Destas, 121 tinham histórico de PE, enquanto 108 tiveram gestações normotensas no mesmo período. Entre as 229 mulheres abordadas, somente 30 foram localizadas, sendo oito contactadas por telefone, 18 por correspondências e 4 por rede social. Das mulheres localizadas e que manifestaram

interesse em participar da pesquisa, 18 compareceram à FAFAR para participar das etapas de avaliação clínica, realização de exames laboratoriais e entrevistas.

Devido às dificuldades encontradas na comunicação e localização dessas mulheres, além da constatação de uma adesão limitada, decidiu-se ampliar a abordagem, analisando 327 prontuários médicos de mulheres que haviam apresentado PE no mesmo período, registrados no Hospital Júlia Kubitschek (HJK). Após uma minuciosa análise dos critérios de inclusão e não inclusão das pacientes, foram identificados 226 prontuários de mulheres com histórico de PE que satisfaziam os requisitos do estudo. Foram realizadas tentativas de contato telefônico, entretanto, somente apenas 10 delas optaram por participar da pesquisa e, de fato, compareceram à FAFAR.

A partir disso, estendeu-se ainda mais as estratégias de busca das participantes através de divulgações realizadas por meio de plataformas como *Instagram*, *Facebook* e *Linkedin*, abordagens boca-a-boca e cartazes distribuídos em locais estratégicos. Tamanha proporção tomou a divulgação que se fez necessária a utilização de um formulário preenchido pelas interessadas, para otimizar o rastreamento e pré-seleção das mulheres elegíveis. Foram utilizados vídeos e imagens informativas para esclarecer os objetivos da pesquisa e instruir as interessadas sobre como se voluntariar. 813 mulheres entraram em contato a partir dessa divulgação e manifestaram o desejo de participar do estudo por interesse próprio. Dentre as interessadas, 371 atenderam aos critérios de inclusão e ausência dos critérios de não inclusão estabelecidos, os quais foram avaliados mediante a análise de registros médicos anteriores, cartões de pré-natal, resumos de alta hospitalar e prescrições médicas fornecidas pelas mulheres. Dentre essas, 160 mulheres efetivamente compareceram às instalações da FAFAR para realizar os exames e participar das entrevistas necessárias para a condução da pesquisa.

4.5 Coleta de dados e avaliação física

As mulheres elegíveis que compareceram à FAFAR foram entrevistadas e submetidas à coleta de amostra sanguínea. Foram coletados dados demográficos e relativos às gestações, além de informações e condições atuais de saúde e hábitos de vida da mulher. No mesmo dia foi realizada uma avaliação clínica das participantes,

incluindo aferição da PA, medição do peso corporal, altura, IMC, percentual de gordura, circunferência da cintura, abdômen e quadril. As informações foram registradas em uma ficha de anamnese detalhada (**ANEXO 4**).

O peso corporal e o percentual de gordura foram obtidos utilizando uma balança de bioimpedância (Balança Cadence*SmartCare* BAL 200®). O IMC foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura (m) elevada ao quadrado. Para medir a altura e circunferências de cintura, abdômen e quadril, utilizou-se uma fita métrica. A relação cintura/quadril foi obtida dividindo-se a circunferência da cintura pela do quadril, em centímetros (cm). A PA foi aferida pelo Monitor de Pressão Arterial *Smartpro* Q-400 *TechLine*®. A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela equação: $PAM = [(2 \text{ PAD}) + \text{PAS}]/3$. 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 zinpax.

A partir de todas as informações obtidas, foi confeccionado um banco de dados. Os materiais e instrumentos utilizados na pesquisa foram arquivados com o pesquisador responsável, na sala 4141 bloco 4 da FAFAR.

4.6 Amostra biológica: coleta e armazenamento

Foram coletadas amostras de sangue venoso, sendo 5 mL sem anticoagulante e 5mL em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), diretamente em tubos Vacutainer® de 188 mulheres sem exigência de jejum, entre março de 2022 a setembro de 2023, para obtenção das amostras de soro e plasma, respectivamente. Os tubos foram devidamente identificados. A coleta foi realizada no laboratório de Bioquímica Clínica da FAFAR, adaptado e estruturado ao procedimento. As amostras foram centrifugadas a 4000 rotações por minuto (RPM), durante 10 minutos. Foi utilizada a centrífuga

Heraeus Multifuge X1R, Thermo Fisher Scientific® em temperatura ambiente em ambos os procedimentos. Posteriormente, o soro obtido foi aliquotado 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. Descartou-se o material de forma adequada a fim de se evitar a contaminação do ambiente. As participantes tiveram acesso aos resultados dos seus exames laboratoriais, e aos esclarecimentos desejados sobre eles.

4.7 Avaliação do perfil lipídico

A determinação do perfil lipídico (CT, HDLc, não-HDLc, LDLc, VLDLc e TG) foi realizada em amostras de soro descongeladas, utilizando-se kits da Bioclin®, seguindo as orientações do fabricante. Os parâmetros foram analisados no equipamento semiautomatizado Bioclin 100 do laboratório de Bioquímica do Colégio Técnico da UFMG (COLTEC) seguindo os protocolos do fabricante e todas as normas de gestão da qualidade.

4.7.1 Determinação do colesterol total

A determinação do CT foi realizada utilizando-se o kit Colesterol Monoreagente (ref. K083) da Bioclin®. O princípio do teste consiste na decomposição de ésteres de colesterol presentes na amostra por lipases e oxidases, resultando na formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e substratos. Sob ação da enzima peroxidase, o H_2O_2 reage com a 4-aminoantipirina (reagente de cor) formando um composto colorido. A intensidade de 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

A determinação do HDLc foi realizada utilizando-se o kit Colesterol HDLc Direto da Bioclin® (ref. K071). O princípio do teste consiste na dosagem seletiva do HDLc na amostra. Para isso, as superfícies da LDLc, VLDLc e quilomícrons são adsorvidas por

um poliânion e não sofrem ação dos reagentes adicionados ao soro. O HDLc, no entanto, com a superfície exposta, entra em contato com os reagentes. Ocorre a sua decomposição por um detergente, resultando na formação de H_2O_2 e substratos. Em seguida, sob ação da enzima peroxidase, o H_2O_2 reage com o N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toluidina disódio (reagente de cor), formando um composto colorido. A intensidade de cor formada é diretamente proporcional à concentração de HDLc 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

A determinação do LDLc foi realizada utilizando-se o kit Colesterol LDLc Direto (ref. K088) da Bioclin®. O princípio do teste consiste na decomposição do LDLc da amostra por detergentes, resultando na formação 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 LDLc 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

A determinação do TG foi realizada utilizando-se o kit Triglicérides Monoreagente (ref. K117) da Bioclin®. O princípio do teste consiste na decomposição do TG da amostra por lipases, quinases e oxidases, resultando na formação de H_2O_2 e substratos. Sob ação da enzima 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 Definição de síndrome metabólica

O diagnóstico de SM foi definido presença de três ou mais dos seguintes fatores: (1) circunferência da cintura ≥ 88 cm; (2) PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou uso de medicamento anti-hipertensivo; (3) nível de TG ≥ 150 mg/dL ou recebendo tratamento correspondente; (4) nível de HDLc < 50 mg/dL ou recebendo tratamento correspondente; (5) nível de glicose plasmática em jejum ≥ 100 mg/dL ou recebendo tratamento antidiabético ou diabetes previamente diagnosticada por médico (NCEP-ATP III 2005).

4.9 Avaliação de biomarcadores laboratoriais de disfunção endotelial

4.9.1 Determinação da concentração de ADMA

A determinação da ADMA plasmática foi realizada por meio de ELISA de fase sólida, de princípio competitivo. Utilizou-se o kit ADMA (ref. E-EL-0042) Elabscience®. A placa com 96 poços contém uma quantidade fixa de ADMA previamente adsorvida, com qual a ADMA presente na amostra ou padrão adicionados compete por sítios de ligação nos anticorpos (AC) de detecção bionitilados específicos para ADMA. O excesso de conjugado e amostra ou padrão não ligados são removidos por lavagens da placa, e o complexo avidina-biotina-peroxidase (ABC-HRP) é adicionado a cada poço da microplaca, que é incubada. Em seguida, uma solução de substrato tetrametilbenzidina (TMB) é adicionada a cada poço. A reação enzima-substrato é finalizada pela adição de uma solução de parada e a mudança de cor é medida espectrofotometricamente em um comprimento de onda de 450nm. A concentração de ADMA nas amostras é então determinada comparando-se a densidade óptica das amostras com a do padrão.

4.9.2 Determinação da concentração de trombomodulina

A determinação da TM plasmática foi realizada por meio de ELISA de fase sólida, utilizando-se o kit Trombomodulina Humana (ref. EK0917) Boster Biological Technology® em amostra de soro. A placa com 96 poços contém AC de captura

monoclonais previamente adsorvidos, específicos para a TM. Ao adicionar as amostras nos poços, a TM se liga aos AC. Em seguida, adiciona-se a solução com AC de detecção policlonais e biotinilados, também específicos para TM, que se ligam ao complexo AC-TM. São realizadas lavagens para remover o excesso de conjugado e amostra ou padrão não ligados. Adiciona-se o complexo ABC-HRP, que se liga ao AD. Após lavagens, adiciona-se o substrato para a peroxidase, a TMB, e ocorre uma reação enzimática formando uma coloração azul. A reação enzima-substrato é finalizada pela adição de uma solução de parada ácida, mudando a coloração de azul para amarelo. A absorbância do produto amarelo é medida espectrofotometricamente em um comprimento de onda de 450nm e é linearmente proporcional à quantidade de TM na amostra. A concentração de TM nas amostras é então determinada comparando-se a densidade óptica das amostras com as do padrão.

4.10 Análises estatísticas

Os dados obtidos foram analisados empregando-se o programa estatístico R versão 4.3.2, com o auxílio do Projeto LabTest do Departamento de Estatística da UFMG. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre os dois grupos MN e MP para as variáveis que apresentaram distribuição Normal foi realizada pelo teste T-Student. As variáveis não-Normais foram comparadas entre os grupos pelo teste U de Mann-Whitney. A comparação das variáveis categóricas foi feita pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Conduziu-se uma análise por meio de modelos de regressão linear para investigar a influência dos grupos MN e MP nas variáveis indicadoras de risco cardiovascular (PAS, PAD, PAM e LDL) ajustada por possíveis variáveis de confundimento, cuja escolha foi fundamentada na relevância teórica e na significância estatística. Os coeficientes de regressão foram utilizados para avaliar a magnitude e direção dessas influências, contribuindo assim para a interpretação dos resultados e para a compreensão dos fatores que podem afetar as variáveis de interesse no contexto da pesquisa. As diferenças, associações e coeficientes foram considerados estatisticamente significativos quando seus valores-p eram menores ou igual a 0,050.

5 RESULTADOS

A **Tabela 2** ilustra a distribuição das participantes do estudo de acordo com o local onde foram selecionadas.

Tabela 2 – Distribuição das participantes do estudo de acordo com a origem da seleção

Origem das participantes	MN (n=102)	MP (n=86)	Total (%)
Estudo prévio	7	11	18 (9,6%)
Prontuários HJK	-	10	10 (5,3%)
Divulgações	95	65	160 (85,1%)
Total (%)			
	102 (54,25%)	86 (45,75%)	

Fonte: dados da pesquisa. MN: mulheres que tiveram gestações saudáveis; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia; HJK: Hospital Júlia Kubitschek; Divulgações: redes sociais, abordagens boca-a-boca e cartazes físicos.

O estudo envolveu um total de 188 mulheres que estiveram grávidas entre 2008 e 2017. A maioria delas, correspondendo a 85,1%, foi recrutada através de divulgações. Outras 9,6% participaram de estudos prévios conduzidos pelo grupo de pesquisa da FAFAR, enquanto 5,3% foram selecionadas a partir das análises dos prontuários médicos do HJK.

Os dados demográficos e as características clínicas estão apresentados na **Tabela 3**. Entre as 188 participantes, 102 (54,25%) tiveram gestações de risco habitual (grupo MN), enquanto 86 (45,75%) enfrentaram a PE (grupo MP). A média de idade foi similar entre os grupos MN e MP (41 ± 6 vs. 40 ± 6 anos, respectivamente; $p=0,242$).

Em relação ao nível de escolaridade, observou-se que a maior parte da população do estudo concluiu a graduação, sendo maior no grupo MN em relação ao grupo MP (78,4% vs. 60,5%; $p=0,007$). A frequência de tabagistas foi similar entre os grupos ($p=0,236$), enquanto observou-se uma diferença significativa em relação ao uso de anti-hipertensivos entre os grupos, com 3,9% no grupo MN e 29,1% no grupo MP ($p<0,001$).

As análises revelaram valores elevados de creatinina sérica no grupo MP em relação ao grupo MN ($p=0,03$).

Tabela 3 – Dados demográficos e características clínicas da população do estudo

Variável	MN (n=102)	MP (n=86)	p
Idade (anos)	41 ± 6	40 ± 6	0,242
Escolaridade ²			
Inferior à graduação	22 (21,6%)	34 (39,5%)	0,007*
Graduação ou superior	80 (78,4%)	52 (60,5%)	
Tabagismo ²	5 (4,9%)	4 (4,7%)	0,236
Uso de anti-hipertensivo ²	4 (3,9%)	25 (29,1%)	<0,001*
Creatinina (mg/dL) ¹	0,73 [0,51]	0,93 [0,25]	0,030*
Grupo sanguíneo (ABO) ²			
A	33 (34,5%)	27 (42,2%)	0,021*
B	11 (11,5%)	6 (9,4%)	
O	52 (54,2%)	26 (40,6%)	
AB	0 (0%)	5 (7,8%)	
IMC (kg/m ²) ¹	25,13 [6,23]	27,86 [6,22]	0,004*
Percentual de gordura corporal (%)	30,85 [12,65]	35,40 [11,03]	0,008*
Relação cintura/quadril ¹	0,77 [0,09]	0,79 [0,09]	0,114
Abdômen (cm) ¹	90 [15]	94 [16]	0,007*
Cintura ¹	81 [14]	85 [15]	0,037*
Pressão Sistólica (mmHg) ¹	122 [20]	135 [26]	<0,001*
Pressão Diastólica (mmHg) ¹	81 [15]	89 [17]	<0,001*
Pressão Arterial Média (mmHg) ¹	95[13]	104 [22]	<0,001*

Fonte: dados da pesquisa. MN: mulheres que tiveram gestações saudáveis; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia; IMC: índice de massa corporal ¹Dados apresentados como mediana [intervalo interquartil]. Para as variáveis que seguem a normalidade, dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP); ²Dados apresentados como valores absolutos (frequência em %). *p≤0,050.

A distribuição da frequência fenotípica dos grupos sanguíneos do sistema ABO no grupo MN foi 34,5%, 11,5% e 54,2% para os grupos A, B e O,

respectivamente. Nenhuma mulher desse grupo apresentou o fenótipo AB. No grupo MP a distribuição suscedeu-se da seguinte maneira: 42,2%, 9,4%, 40,6% e 7,8% para os grupos A, B, O e AB, respectivamente ($p=0,021$).

Comparando-se com o grupo MN, foi verificado que as mulheres com histórico de PE apresentaram valores superiores de IMC ($p=0,004$), percentual de gordura corporal ($p=0,008$) e medida da cintura ($p=0,037$). Porém, a relação cintura/quadril não apresentou diferença entre os grupos ($p=0,114$). No grupo MP foram encontrados valores superiores de PAS, PAD e PAM em relação ao grupo MN, com valor de $p<0,001$ em ambas análises.

Em relação à presença das doenças crônicas, detectou-se uma frequência significativamente aumentada de HAC no grupo MP, em comparação ao grupo MN (25,58% vs 2,94%, respectivamente; $<0,001$). Não foram observadas diferenças na ocorrência de diabetes e hipercolesteremia entre os grupos. Ademais, detectou-se uma maior frequência de SM nesse grupo em relação ao grupo MN (24,4% vs 12%, respectivamente; $p=0,027$). Estes resultados estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4 – Frequência de doenças crônicas e síndrome metabólica

Comorbidade	MN	MP	p
HAC	4 (3,9%)	25 (29,1%)	$<0,001^*$
Diabetes	1 (0,98%)	3 (3,49%)	0,326
Hipercolesterolemia	3 (2,94%)	5 (5,81%)	0,468
Síndrome metabólica	12 (12%)	21 (24,4%)	0,027*

Fonte: dados da pesquisa. MN: mulheres que tiveram gestações saudáveis; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia; HAC: hipertensão arterial crônica. Dados apresentados como valores absolutos (frequência em %); * $p\leq 0,050$.

Acerca da história gestacional das participantes, as análises revelaram que ambos os grupos apresentaram uma mediana de 2 gestações por mulher ($p=0,236$). O tempo pós-parto, que compreende o intervalo entre a gestação e a coleta do estudo foi similar entre os grupos (10 anos para o Grupo MN e 9 anos para o Grupo MP; $p=0,160$). No grupo MP, verificou-se uma frequência significativamente superior de partos prematuros em comparação ao grupo MN (81,5% vs. 31,3%; $p<0,001$). Em relação ao sexo do bebê, 44,7% dos nascidos do grupo MN foram do sexo feminino, comparado a 61,8% do grupo MP ($p=0,020$). A

Tabela 5 apresenta os dados relacionados ao histórico gestacional da população do estudo.

Tabela 5 – Dados relacionados ao histórico gestacional das participantes

Variável	MN (n=102)	MP (n=86)	p
Número de gestações ¹	2 [2]	2 [2]	0,236
Tempo pós-parto (anos) ¹	10 [4]	9 [5]	0,160
Parto prematuro	42 (31,3%)	44 (81,5%)	<0,001*
Sexo do bebê			
Feminino	38 (44,7%)	63 (61,8%)	
Masculino	47 (55,3%)	39 (38,2%)	0,020*

Fonte: dados da pesquisa. MN: mulheres que tiveram gestações saudáveis; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia; ¹Dados apresentados como mediana [intervalo interquartil]. Para as variáveis que seguem a normalidade, dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP); ²Dados apresentados como valores absolutos (frequência em %). *p $\leq$ 0,050

Os resultados dos parâmetros bioquímicos relacionados ao perfil lipídico estão demonstrados na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Parâmetros bioquímicos relacionados ao perfil lipídico (CT, HDLc, LDLc, TG e VLDLc)

Perfil lipídico (mg/dL)	MN (n=102)	MP (n=86)	p
Colesterol Total	175,50 [49,00]	170,00 [46,00]	0,306
Colesterol HDL	64,30 [20,64]	68,99 [31,86]	0,086
Colesterol não-HDL	98,10 [54,67]	97,05 [54,10]	0,295
Colesterol LDL	86,79 [40,36]	107,46 [42,36]	<0,001*
Colesterol VLDL	19,00 [10,15]	18,96 [8,54]	0,860
Triglicérides	98,50 [76,50]	97,50 [70,75]	0,837

Fonte: dados da pesquisa. MN: mulheres que tiveram gestações saudáveis; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia; Dados apresentados como mediana [intervalo interquartil]. *p $\leq$ 0,050.

A comparação estatística das concentrações séricas de CT (p=0,306), HDLc

($p=0,086$), não-HDLc ($p=0,295$), VLDLc ($p=0,860$) e TG ($p=0,837$) demonstrou que não houve diferenças significativas nos resultados entre os grupos. Para a análise do LDLc, foram detectados valores de mediana superiores nas mulheres do grupo MP, comparando-se ao grupo MN (107,46 [42,36] vs 86,79 [40,36]; $p<0,001$).

A **Tabela 7** apresenta os resultados encontrados na investigação dos marcadores relacionados à disfunção endotelial. Foram encontrados níveis elevados de ADMA e TM no grupo MP em relação ao MN ($p=0,012$; $p=0,002$, respectivamente).

Tabela 7 – Concentração plasmática de ADMA e TM nos grupos estudados

Marcador (ng/mL)	MN (n=38)	MP (n=39)	p
ADMA ¹	64,04 [39,85]	93,50 [67,30]	0,012*
Trombomodulina ²	2,17 ± 0,61	2,58 ± 0,54	0,002*

Fonte: dados da pesquisa. MN: mulheres que tiveram gestações saudáveis; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia; ADMA: dimetilarginina assimétrica; ¹Dados apresentados como mediana [intervalo interquartil]. Para as variáveis que seguem a normalidade, dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP) ². * $p\leq 0,050$.

As distribuições das concentrações plasmáticas encontradas para ADMA e TM nos grupos estudados estão ilustradas nas **Figuras 3 e 4**, respectivamente.

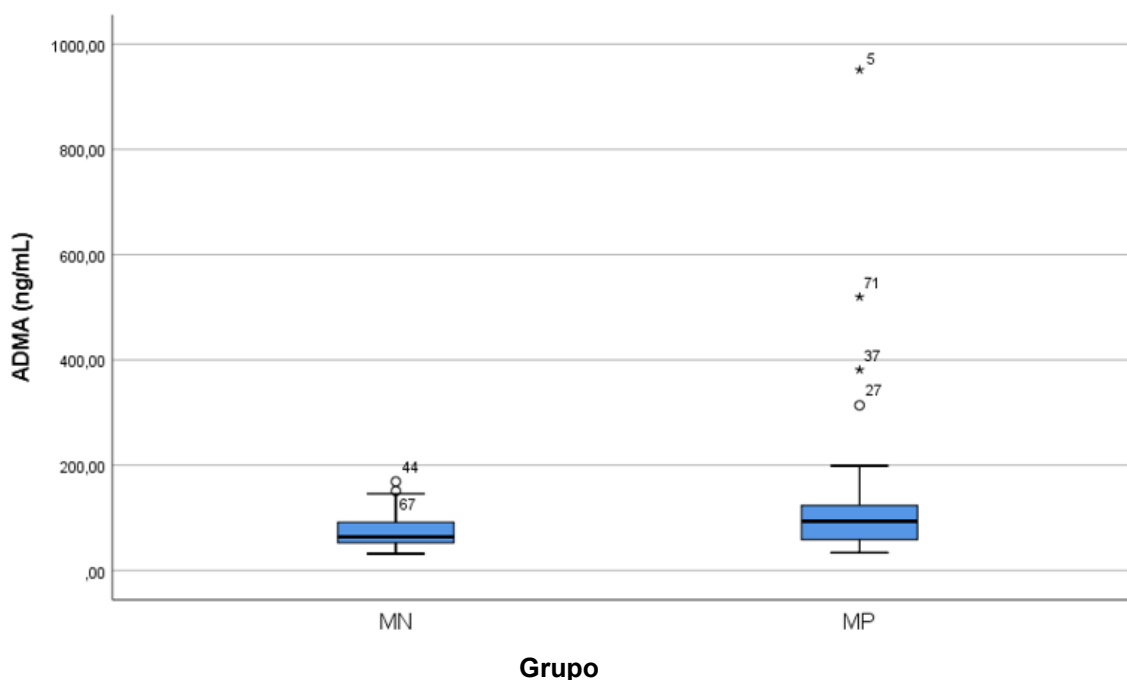


Figura 3- mediana e intervalo interquartil da concentração de ADMA nos grupos MN e MP. Dispersão da concentração da L-Arginina Dimetil Assimétrica (ADMA) entre os grupos MN (controle) e MP (caso). Observa-se aumento da mediana do grupo MP. Fonte: dados da pesquisa

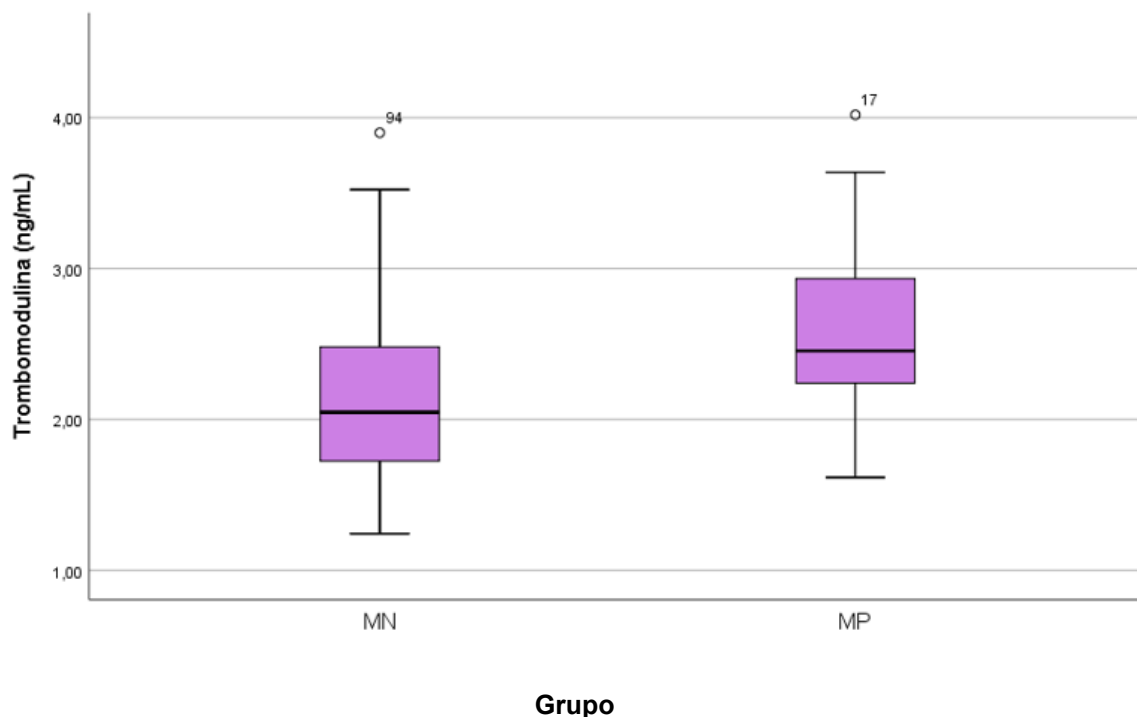


Figura 3- mediana e intervalo interquartil da concentração de trombomodulina nos grupos MN e MP. Dispersão da concentração da trombomodulina entre os grupos MN (controle) e MP (caso). Observa-se aumento da mediana do grupo MP. Fonte: dados da pesquisa

Análises de regressão linear foram conduzidas com o intuito de controlar a influência de fatores que poderiam confundir a relação entre a PE e o risco cardiovascular, auxiliando na avaliação do efeito isolado específico do histórico de PE.

Os modelos de regressão foram inicialmente ajustados considerando as variáveis relevantes para o perfil cardiovascular e suas possíveis variáveis explicativas (histórico de PE, idade, uso de anti-hipertensivo e IMC). Posteriormente, os resultados obtidos foram minuciosamente examinados, e somente as relações que atingiram significância estatística ($p \leq 0,050$) e consideradas importantes para aprimorar a compreensão dos resultados foram selecionadas para exposição, conforme demonstrado na **Tabela 8**.

Mesmo após ajuste para os fatores confundidores (idade, uso de anti-hipertensivo e IMC), o grupo MP apresentou um aumento nos valores de PAS, PAD e PAM de 6,44mmHg, 5,64mmHg e 5,91mmHg, respectivamente. O grupo MP também apresentou um aumento de 23,41mg/dL nos níveis de LDL, mesmo após o ajuste pela idade.

Tabela 8 – Análise de regressão linear: modelos considerando PAS, PAD, PAM e LDL como variáveis dependentes

Variável Dependente	Estimativa do Coeficiente	p
PAS	Histórico de PE	6,44
	Idade	0,50
	Anti-hipertensivo	10,56
	IMC	1,08
PAD	Histórico de PE	5,64
	Idade	8,44
	Anti-hipertensivo	0,73
	IMC	0,39
PAM	Histórico de PE	5,91
	Idade	9,15
	Anti-hipertensivo	0,85
	IMC	0,43
LDL	Histórico de PE	23,41
	Idade	0,99

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; LDL: lipoproteína de baixa densidade; MP: mulheres com histórico de pré-eclâmpsia.

6 DISCUSSÃO

6.1 Características gerais da população e histórico gestacional

Os grupos não diferiram no tempo pós-parto e nem idade. Esse pareamento foi relevante para mitigar o viés de interferência do tempo decorrido após a gestação, assim como do tempo de vida nas condições de saúde da população do estudo. A maior frequência de prematuridade e nascimento de bebês do sexo feminino no grupo MP confirmam dados já esperados de que o parto prematuro é uma consequência da doença e o sexo fetal feminino se associa a um risco significativamente maior de PE (DAVIES; BELL; BHATTACHARYA, 2016; OMANI-SAMANI *et al.*, 2019). Outra constatação importante foi a maior frequência do tipo sanguíneo “O” no grupo MN. Esse padrão fenotípico já foi vinculado a uma incidência reduzida de PE em estudos anteriores, incluindo as investigações realizadas pelo nosso grupo de pesquisa (ALPOIM *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2021).

Em relação à escolaridade, observou-se que o grupo MN apresentava maior frequência de mulheres que completaram a graduação ou fizeram pós-graduação. Porém, ao considerar a escolaridade nos modelos de regressão linear, os resultados não foram significativos, evidenciando que as variáveis PAS, PAD, PAM, IMC, LDL e circunferência de cintura não são influenciadas pelo grau de instrução dentro dessa população.

A relação entre maior nível escolaridade e resultados relacionados à saúde, particularmente no contexto do risco cardiovascular é destacada em vários estudos, uma vez que a educação pode influenciar diretamente hábitos de vida e o acesso aos cuidados de saúde (CUTLER, D. M.; LLERAS-MUNEY, A., 2010; SMITH, J. P.; REHKOPF, D. H., 2018). No entanto, é crucial reconhecer que a escolaridade não representa por si só a condição socioeconômica da população. Outros determinantes como renda, ocupação e status social desempenham papéis significativos na determinação do acesso a recursos, serviços de saúde e oportunidades para a promoção da saúde (ACQUAH, I. *et al.*, 2023)

6.2 Fatores tradicionais de risco cardiovascular e marcadores bioquímicos

Foi verificado que mulheres com antecedente de PE apresentaram, 9 anos após a ocorrência da condição, um perfil clínico e metabólico desfavorável em comparação com aquelas que tiveram gestações saudáveis após esse mesmo período. Consequentemente, essas mulheres estão sujeitas a um risco aumentado de desenvolver DCV.

Em mulheres brasileiras, destacam-se como fatores determinantes do risco cardiovascular a HAC e o IMC, glicemia em jejum e concentração sérica de LDL aumentada (GBD, 2019; OLIVEIRA e WENGER, 2022). Nos últimos anos, o IMC elevado tem assumido significativa importância como fator de risco, dada sua estreita associação com o desenvolvimento de HAC, diabetes e dislipidemia (BRANT, *et al.*, 2022). 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/m²), normal ou eutrófico (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²), sobrepeso ou pré-obeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²), obesidade grau I (IMC entre 30 a 34,9 kg/m²), obesidade grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²) e obesidade grave, grau III (IMC acima de 40,0 kg/m²) (WHO, 2000).

Conforme as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2016), é reconhecido que o IMC não discrimina entre a massa adiposa e a massa magra, e, isoladamente, não reflete uma representação abrangente da distribuição da gordura corporal, sendo recomendada a sua avaliação em conjunto com outros métodos para análise da composição corporal.

Ademais, devido à forte associação entre obesidade abdominal e resistência à insulina, propôs-se o uso da circunferência da cintura como um índice bruto de adiposidade abdominal, com valores de corte específicos para o sexo (JAMA, 2001). A decisão desses limiares foi baseada na relação entre a circunferência da cintura e os valores de IMC que definem a obesidade (homens: 102 cm = 30 kg/m² e mulheres: 88 cm = 30 kg/m²) (LEAN; HAN; MORRISON, 1995). Além disso, como a circunferência da cintura e o IMC estão correlacionados (DESPRÉS, 2011), a observação da medida da cintura elevada de forma isolada não é capaz de avaliar adequadamente o acúmulo de gordura abdominal (ROSS, *et al.*, 2020). Nesse contexto, um recente consenso sobre o uso da circunferência da cintura na prática clínica propôs que se deve interpretá-la juntamente com o IMC, a fim de discriminar

adequadamente os obesos abdominais (maior risco) dos obesos em geral (menor risco) (ROSS, *et al.*, 2020). Consonantemente a essas orientações, múltiplos parâmetros antropométricos foram investigados neste estudo.

Foram identificados valores de IMC elevados em mulheres com histórico de PE, correspondentes ao sobrepeso. Embora não tenham sido encontradas diferenças na relação cintura/quadril entre os grupos, o percentual de gordura corporal e as medidas da circunferência da cintura foram maiores no grupo MP. A distribuição de gordura abdominal é um fator de risco precoce para DCV e hipertensão (SIMONE, *et al.*, 2006). Campanha e Brandão (2022) igualmente sustentam a premissa de que a análise da circunferência da cintura relaciona-se com danos vasculares.

Conforme estabelecido na literatura, o sobrepeso e obesidade estão intimamente associados à incidência de HAC, AVC, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e diabetes (WHO, 2004; POUWELS *et al.*, 2019; VYAS e LAMBIASE, 2019). Adicionalmente, a obesidade demonstra uma correlação significativa com um aumento substancial no risco de morte por DCV (FLEGAL, 2007). Nesse contexto, a constatação de uma prevalência elevada dessas condições em mulheres com antecedente de PE destaca a importância de direcionar orientações específicas para esse grupo em relação a estratégias preventivas de obesidade. Tais estratégias incluem a prática de atividades físicas e a adequação alimentar com o intuito de alcançar e manter um peso corporal apropriado no período pós-parto e a longo prazo (ANS, 2017).

Estudos com delineamentos semelhantes encontraram resultados que corroboram com os alcançados nesta pesquisa. Canti *et al.* (2010) avaliaram mulheres brasileiras 10 anos ou mais após a gestação. Foram encontrados valores aumentados de IMC, PAD e circunferência da cintura entre as mulheres com histórico de PE, em comparação com aquelas que tiveram gestações saudáveis. A relação cintura/quadril não diferiu entre os grupos. Os estudos conduzidos por Canti *et al.* (2010) também revelaram correlações positivas entre o IMC e a PAD, assim como entre o IMC e a PAS. Essas correlações foram corroboradas em uma população de mulheres, avaliadas 8 anos após a ocorrência da PE, conforme evidenciado por Forest *et al.* (2005).

De forma similar, um estudo na Holanda detectou valores elevados de PAS e PAD em mulheres 10 anos após PE em relação ao grupo controle. Apesar das

medianas estarem dentro dos valores de um perfil pressórico normotenso, a exposição à PE precoce foi associada a um aumento de três vezes na prevalência de hipertensão. Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de IMC entre os grupos. Porém, em concordância com o nosso estudo, as medidas da circunferência da cintura foram maiores no grupo com histórico de PE (DROST *et al.*, 2012).

Cumprе ressaltar que, para além da constatação da PA elevada nas mulheres com histórico de PE no presente estudo, a mediana da PAS neste grupo foi de 135 mmHg. No escore de Framingham que avalia o risco de ocorrência de DCV, esse valor é considerado um fator importante (PRÉCOMA *et al.*, 2019). Embora alguns estudos não tenham demonstrado maior risco de PA elevada entre mulheres com histórico de PE (FISHER *et al.*, 1981; SANDVIK *et al.*, 2013), outros autores a reconhecem como uma manifestação de resistência à insulina, assumindo que ela envolve um maior risco cardiovascular (SEELY; SOLOMON, 2003; WOLF *et al.* 2004).

As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial publicadas pela SBC em 2020, destacam a HAC como o principal fator de risco para DCV. Equitativamente, os resultados do estudo GBD (2019) relevaram que PAS elevada é o primeiro fator de risco para morte por DCV em mulheres brasileiras. Mensah *et al.* (2017) evidenciaram que a utilização de agentes anti-hipertensivos resulta em uma redução significativa de desfechos adversos, tais como DCV, tanto em homens quanto em mulheres. Diante desse cenário, a monitorização dos níveis pressóricos em mulheres além do período pós-parto imediato, assume importância fundamental, uma vez que o diagnóstico direciona a intervenção terapêutica, a qual pode modular o risco de eventos cardiovasculares a longo prazo, conforme exposto.

No presente estudo, os grupos avaliados apresentaram níveis semelhantes de CT, HDL, TG, VLDL e não HDL. Tais achados estão em consonância com investigações prévias que examinaram mulheres, em média, sete a 10 anos após a ocorrência de PE, as quais reportaram níveis comparáveis de CT, HDL e TG entre o grupo exposto e o grupo não exposto à PE. Contudo, alguns estudos também constataram níveis similares de LDL entre os grupos (DROST *et al.* 2012; DROST, *et al.* 2014; CHRISTENSEN *et al.* 2016). No estudo de Berends *et al.* (2008) foram encontradas diferenças significativas para glicose e PA, mas não para lipídios. Outros estudos demonstraram níveis desfavoráveis de lipídios em mulheres pós-PE,

como TG elevado e HDL diminuído (FOREST *et al.*, 2005; BOKSLAG *et al.*, 2017; CHO *et al.* 2019).

Recentemente, Sukmanee *et al.* (2022) demonstraram resultados muito semelhantes aos encontrados em nossa pesquisa, com destaque para os valores de LDL aumentados nas mulheres sete anos após a PE, em relação às que tiveram gestações saudáveis. Além disso, foram encontradas diferenças significativas nos valores de PAS, PAD, IMC, glicemia em jejum, hemoglobina glicada e creatinina. O referido estudo não relatou a investigação dos outros parâmetros do perfil lipídico como CT, TG, VLDL e não HDL.

Divergências nos resultados podem ser explicadas pela heterogeneidade dos tamanhos amostrais e das características das populações analisadas, como idade e a gravidade do distúrbio gestacional. Por exemplo, Berends *et al.* (2008) avaliaram mulheres em média 7 anos após a gestação, enquanto em outros estudos, que encontraram diferenças significativas nos valores lipídicos, a investigação ocorreu entre 16 e 17 anos após o parto (KAAJA; KINNUNEM; LUOTO, 2005; MAGNUSSEN, *et al.* 2009). Dado que a elevação dos níveis lipídicos se manifesta de maneira gradual em concordância com as mudanças hormonais durante a meia-idade da mulher, e considerando que a transição para a menopausa induz um aumento acelerado de lipídios (GRAFF-IVERSEN; THELLE; HAMMAR, 2008), a análise de uma coorte relativamente jovem, como a incluída em nosso estudo e outros pode justificar a inexistência de anomalias no perfil lipídico que se traduzam em manifestações substanciais até o momento (DROST *et al.*, 2012; DROST *et al.*, 2014; CHRISTENSEN *et al.*, 2016).

Por outro lado, este estudo evidenciou que mulheres anos após vivenciarem a PE não apenas apresentaram concentrações séricas elevadas de LDL quando comparadas àquelas sem o histórico da doença, mas também se ultrapassou o limite de 100 mg/dL estabelecido pela SBC para indivíduos classificados como em risco cardiovascular intermediário, alto ou muito alto (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

As “Considerações Especiais na Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres” publicadas pela SBC (2022), destacam que o aumento do colesterol LDL constitui o quarto fator de risco associado à mortalidade por DCV em mulheres brasileiras. As Sociedades Europeias de Cardiologia (ESC) e de Aterosclerose afirmaram que o aumento dos níveis de LDL é o evento desencadeador da formação de placas ateroscleróticas, e a redução substancial desses níveis, sem o

estabelecimento de um limite inferior, associa-se à diminuição do risco de eventos cardiovasculares futuros, em particular IAM e AVC (REFERENCE *et al.*, 2017; NAVARSE *et al.*, 2018). O LDL destaca-se ainda como o mais relevante fator de risco modificável para DAC (YUSUF *et al.*, 2004).

Segundo as Diretrizes de Manejo das Dislipidemias, a relevância das DCV ateroscleróticas é incontestável, e a promoção de estilos de vida saudáveis, associada à redução dos níveis de LDL e da PA, demonstra ser eficaz na mitigação do risco cardiovascular (MACH *et al.*, 2019). Nesse contexto, as orientações dietéticas destinadas a mulheres com histórico de PE, juntamente com o estímulo à prática de atividades físicas, como já citado, podem contribuir significativamente para atenuar o risco presumido de DCV. Simultaneamente, a avaliação regular do perfil lipídico e a intervenção terapêutica oportuna para corrigir dislipidemias nesse grupo de mulheres, assumem importância substancial na redução do risco cardiovascular.

6.3 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) refere-se a um conjunto de fatores de risco cardiovasculares caracterizada por obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia. Embora haja ligeira variação nas definições adotadas por diferentes organizações de saúde, tais divergências são substancialmente diminutas. Importa ressaltar que, visto que cada componente da SM contribui de maneira significativa para o aumento do risco cardiovascular, sua combinação resulta em uma sinergia que amplifica significativamente o risco associado (SAKLAYEN, 2018).

A SM tem se destacado como um grande problema de saúde pública. A “*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*”, importante diretriz com foco no controle dos níveis lipídicos, reconhece a SM como alvo secundário da terapia de redução do risco cardiovascular, após o alvo primário – LDL, para evitar o desenvolvimento de DAC em adultos (NCEP-ATP III, 2005).

Alguns estudos demonstraram a maior prevalência de SM em mulheres com histórico de PE, com variações no tempo de avaliação pós-parto (POUTA *et al.*, 2005; YANG *et al.*, 2015). Drost *et al.* (2012) demonstraram que a SM tem uma prevalência duas vezes aumentada em mulheres expostas à PE em relação às mulheres que tiveram gestações saudáveis, 10 anos após o parto. No estudo conduzido por Forest

et al. (2005) detectou-se um risco três a cinco vezes aumentado, a depender da definição considerada para SM, 8 anos após a PE. Berends *et al.* (2008) também encontraram maior prevalência da SM após esse mesmo período.

A associação entre o histórico de PE e o desenvolvimento de SM também foi revelada em pesquisas realizadas seis meses a 2,5 anos após a gestação, indicando que a condição pode se manifestar imediatamente ou em em curto período de tempo pós-parto. No entanto, é pertinente observar que nenhum destes estudos incorporou avaliações metabólicas pré-gestacionais (HERMES *et al.*, 2013; OSOTI *et al.*, 2019). Um estudo conduzido por Cho *et al.* (2019) preencheu essa lacuna obtendo resultados significativos. Eles concluíram que a PE estava associada a um risco aumentado de desenvolvimento da SM dois anos após o parto em mulheres que não apresentavam a condição antes da gestação. Porém, essa associação não foi observada em mulheres que já apresentavam a SM antes da gestação.

Estudos longitudinais investigaram a presença da SM durante os primeiros anos após o parto. Smith *et al.* (2012) demonstraram maior prevalência de SM entre mulheres que tiveram PE, comparando-se com àquelas não expostas à doença, um ano após o parto. Ao avaliarem a mesma população em três anos, constataram que a prevalência de SM não teve aumento significativo com o aumento da idade. Neste estudo, o IMC foi semelhante entre os grupos, enfatizando a importância da avaliação dos fatores de risco em associação. Outro estudo comparável identificou que a presença ou ausência da SM permanece inalterada em 90% das mulheres nos três primeiros anos após a PE (HEIDEMA, 2018). Esses resultados indicam que o rastreamento precoce, no primeiro ano após o parto, pode detectar a maioria das mulheres com SM, e consequentemente, com maior risco de desenvolver DCV no futuro. Porém, ambos autores não excluem a possibilidade de que um acompanhamento mais longo possa ter um efeito adicional. Ademais, mudanças no estilo de vida entre as avaliações podem ter afetado as mudanças no perfil metabólico, uma vez que as mulheres incluídas foram orientadas, desde o primeiro momento, a adotarem um estilo de vida saudável, independente do estado metabólico, incluindo o controle de peso e exercícios físicos (SMITH *et al.*, 2012; HEIDEMA *et al.*, 2018).

Um aspecto relevante a ser destacado nos estudos conduzidos por Smith *et al.* (2012) e Heidema, *et al.* (2018) é a juventude das populações analisadas. O rastreamento em estágios posteriores (ou seja, três anos após o parto ou mais tarde) resultaria na identificação e tratamento de mulheres com fatores de risco presentes

por um período mais prolongado, possivelmente em idades mais avançadas e com maior carga aterosclerótica estabelecida. No entanto, é importante salientar que o tratamento implementado nesse estágio não reduziria o risco na mesma proporção que a manutenção dos fatores de risco favoráveis ao longo da vida adulta. Portanto, enfatiza-se a necessidade de adotar estratégias para a preservação da saúde e prevenção de doenças o mais precocemente possível.

O presente estudo demonstrou que as mulheres com histórico de PE exibiram uma prevalência de SM que é duas vezes superior em comparação com aquelas sem histórico dessa condição gestacional. A definição de SM foi baseada no conceito da NCEP-ATP III (2005), que considera a presença de três ou mais dos seguintes fatores: (1) circunferência da cintura ≥ 88 cm; (2) PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou uso de medicamento anti-hipertensivo; (3) nível de TG ≥ 150 mg/dL ou recebendo tratamento correspondente; (4) nível de HDL < 50 mg/dL ou recebendo tratamento correspondente; (5) nível de glicose plasmática em jejum ≥ 100 mg/dL ou recebendo tratamento antidiabético ou diabetes previamente diagnosticada por médico (GRUNDY, *et al.*, 2019).

Estes resultados corroboram a noção de que a agregação dos fatores de risco cardiovascular atua sinergicamente, proporcionando uma abordagem mais eficaz na identificação de mulheres com elevado risco cardiovascular, do que a análise isolada de fatores de risco tradicionais. Os indicadores examinados neste estudo e apresentados até aqui, como as medidas antropométricas e o perfil lipídico, são de fácil aplicação e custo acessível, sendo passíveis de incorporação eficiente na prática clínica e em análises laboratoriais. Contudo, é relevante destacar que esses fatores estão susceptíveis à influência significativa de variáveis externas, como hábitos alimentares (SCHOLTEN *et al.*, 2014). Logo, persiste o desafio em estabelecer a PE como um fator de risco independente para as DCV apenas com base nesses indicadores. A identificação de marcadores que revelem o risco de forma subclínica desempenhará um papel crucial na sensibilização para a importância do acompanhamento clínico após a PE.

6.4 Biomarcadores laboratoriais de disfunção endotelial e identificação do risco cardiovascular após a PE

Embora a PE seja listada como um potencializador do risco de DCV pela AHA, mulheres com histórico de PE e seus médicos frequentemente não estão cientes desse risco aumentado. Isso pode resultar em hipertensão não detectada e na falta de tratamento adequado, assim como na omissão da avaliação adicional do risco cardiovascular (YOUNG; HACKER; RANA, 2012; BROWN *et al.*, 2013; DIJKHUIS *et al.*, 2020). No entanto, é importante notar que nem todas as mulheres que experimentaram a PE desenvolvem DCV posteriormente, indicando a existência de diferentes níveis de risco futuro. Atualmente, o aconselhamento de risco para DCV baseia-se principalmente em fatores de risco tradicionais e marcadores bioquímicos (por exemplo, LDL e HDL, TG e glicose), os quais explicam apenas parcialmente o aumento da prevalência de DCV nesse grupo de mulheres (MAGNUSSEN *et al.*, 2009; STEKKINGER *et al.*, 2009).

A compreensão e a percepção do perigo associado a esse risco aumentado podem ser limitadas quando as alterações clínicas anos após a PE são discretas, como sobrepeso ou pequenas modificações no perfil lipídico. Tais manifestações, embora não muito graves por si só, podem não ser suficientes para suscitar a devida preocupação e intervenção, tanto por parte das mulheres afetadas, quanto por parte dos profissionais de saúde.

A SM surge como uma ferramenta clínica importante ao evidenciar que pequenas alterações isoladas, aparentemente insignificantes, podem constituir uma condição significativa e grave quando consideradas em conjunto. No entanto, mesmo na presença de tais alterações metabólicas, sem manifestações clínicas expressivas, ou em casos nos quais as pacientes não apresentam alterações clinicamente observáveis, é desafiador estabelecer de forma convincente o risco iminente. Este cenário destaca a necessidade de abordagens mais sensíveis e específicas para avaliar a saúde vascular pós-PE.

Nesse contexto, a importância dos marcadores circulantes se destaca como ferramenta essencial. Porém, as investigações relacionadas à avaliação de novos biomarcadores laboratoriais com potencial correlação com a fisiopatologia do risco cardiovascular após a PE ainda estão em estágio inicial, apresentando um campo de pesquisa incipiente. Ademais, os desenhos dos estudos variam amplamente e as suas conclusões não têm sido consistentes. (DROST *et al.*, 2014).

Portelinha *et al.* (2009) propõem que a susceptibilidade da mulher a doenças vasculares e metabólicas representa um fator de risco compartilhado tanto para a PE quanto para as DCV. Apesar das lacunas existentes na compreensão da etiologia e da PE, é incontestável que a disfunção endotelial desempenha um papel significativo entre os mecanismos fisiopatológicos associados, manifestando-se por um desequilíbrio na produção de fatores vasodilatadores e vasoconstritores (APLIN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2021).

O histórico de PE parece ter como elemento determinante na predisposição à ocorrência de eventos cardiovasculares futuros a presença de alterações endoteliais, vasculares e metabólicas, notadas durante a gestação, que podem resultar em danos persistentes no endotélio vascular (PORTELINHA *et al.*, 2009). Quando combinados com níveis elevados de LDL, esses danos favorecem o desenvolvimento precoce de aterosclerose (DROST *et al.*, 2014). Essa condição estabelece uma base para um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares, como IAM, embolia pulmonar, AVC e outros.

Sugere-se que a predisposição individual a alterações endoteliais vasculares, que por si só já seriam fatores de risco para a ocorrência de PE, associada ao histórico de PE em si, teriam um efeito deletério somatório para o desenvolvimento futuro de DCV. Doenças como HAC, doença renal crônica, diabetes e obesidade são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de PE, e todas compartilham a presença de disfunção endotelial sistêmica (XU *et al.*, 2021).

Biomarcadores cardiovasculares não tradicionais de relevância para a função miocárdica e arterial coronariana podem, portanto, oferecer um valor adicional na identificação das mulheres com maior risco, bem como na compreensão mais aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DCV após a PE (BOVEE; GULATI; MAAS, 2021). A alteração da função endotelial precede as modificações morfológicas associadas à aterosclerose e pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da lesão vascular e das complicações clínicas subsequentes. Uma análise abrangente das diversas funções endoteliais pode ser alcançada por meio da investigação dos níveis de moléculas originárias do endotélio na circulação periférica. Estas moléculas englobam produtos diretamente derivados de células endoteliais, cujas características se alteram durante a ativação do endotélio, como indicadores da biodisponibilidade do NO, citocinas inflamatórias,

moléculas de adesão, reguladores de trombose, e marcadores de dano ou reparo endotelial (GIRIBELA *et al.*, 2011).

Com base nos resultados de uma revisão recente da literatura que abordou novos biomarcadores associados ao aumento do risco cardiovascular após a PE, destaca-se que os biomarcadores relacionados à função endotelial apresentam, até o momento, pouco potencial preditivo. Embora alguns estudos tenham identificado diferenças significativas nos biomarcadores laboratoriais entre os grupos com e sem histórico de PE, a evidência mais consistente aponta para uma pequena tendência para o aumento nos níveis de sICAM-1 em casos ocorridos mais de 10 anos após a gestação com PE, em comparação com os controles. No entanto, as evidências permanecem muito incertas para concluir o uso rotineiro. Além disso, os resultados da sE-selectina são altamente variáveis, tornando improvável que sejam significativos para a estratificação do risco de DCV (BOVEE; GULATI; MAAS, 2021).

Os níveis de sICAM-1 e sE-selectina foram avaliados em um estudo 2,5 anos após a PE e não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Entretanto, valores de IMC que refletem sobrepeso e obesidade apresentaram forte correlação com os níveis aumentados desses marcadores solúveis de ativação endotelial anteriormente mencionados acima (ALMAA *et al.*, 2018).

A ADMA, um derivado endógeno e antagonista competitivo da óxido nítrico sintase (NOS), é considerada um biomarcador de disfunção endotelial, revelando uma associação inversa com os níveis de NO (WERONIKA; MARZENA, 2019). Sua elevação em mulheres com pré-eclâmpsia (PE) foi constatada em estudos, incluindo pesquisas conduzidas pelo presente grupo (ELLIS *et al.*, 2001; SAVVIDOU *et al.*, 2003; BRAEKKE *et al.*, 2009; SANDRIM *et al.*, 2010; ALPOIM *et al.*, 2013).

No contexto do presente estudo, observou-se um aumento significativo nos níveis séricos de ADMA em mulheres com histórico de PE. Este achado singular contrasta com um estudo prévio que não identificou diferenças significativas para a ADMA entre os grupos estudados (SANDVIK *et al.*, 2013). É relevante notar que Sandvik e colaboradores não restringiram os critérios de gravidade da PE, focalizando exclusivamente casos na primeira gestação, possivelmente contribuindo para as discrepâncias nos resultados. Vale ressaltar que, apesar da ausência de diferenças significativas nos níveis de ADMA entre os grupos, Sandvik *et al.* (2013) destacaram

uma correlação entre ADMA e o índice de massa corporal (IMC), indicando a importância de fatores adicionais, como o IMC, na associação entre ADMA e PE.

A origem da ADMA está associada à metilação excessiva da L-arginina, um processo influenciado por diversas condições fisiopatológicas (DOWSETT *et al.*, 2020). O aumento nos níveis de ADMA em mulheres anos após vivenciarem a PE pode ser atribuído a vários mecanismos bioquímicos associados às alterações fisiopatológicas observadas na população. A obesidade está associada a um desequilíbrio na produção de adipocinas e citocinas inflamatórias, o que pode levar à ativação de NOS e o aumento da produção de ADMA (SIBAL *et al.*, 2010). A resistência à insulina presente na SM pode contribuir para a ativação da NOS e, consequentemente para o aumento na produção de ADMA (BOGER, 2003). O LDL elevado pode estimular a produção de espécies reativas de oxigênio, promovendo a geração de ADMA (ACHAN *et al.*, 2003). Por fim, a hipertensão associa-se à ativação da NOS e a produção aumentada de ADMA (LU *et al.*, 2003). Esses mecanismos estão inter-relacionados e podem contribuir para a disfunção endotelial observada anos após a PE. Esses achados apontam para a ocorrência de uma modulação bioquímica do endotélio decorrente do processo fisiopatológico da PE.

A metabolização da ADMA é predominantemente realizada pela enzima dimetilarginina dimetilamino hidrolase (DDAH), presente principalmente no fígado e nos rins (ALPOIM *et al.*, 2015). Assim, a função hepática e renal dessa população merece enfoque, pois pode influenciar diretamente a metabolização e regulação da ADMA. Destaca-se que análises das transaminases hepáticas foram realizadas, mas não estão apresentadas nesse contexto devido à ausência de alterações em ambos os grupos. Embora os resultados para os níveis de creatinina sérica tenham indicado valores superiores nas mulheres com antecedentes de PE, é crucial observar que esses valores se encontram dentro dos limites considerados normais de referência. Ademais, a creatinina é reconhecida como um indicador tardio de função renal, suscetível a influências de variáveis como a dieta (consumo de carne e a massa muscular, o que torna a análise isolada desse parâmetro clinicamente irrelevante (LEVEY; BECKER; INKER, 2015).

A TM é uma glicoproteína transmembrana expressas nas células endoteliais, que, em situações de lesão, tem sua porção transmembranar liberada na circulação, podendo identificar, portanto, disfunção endotelial. Neste estudo, detectou-se níveis

séricos elevados de TM em mulheres com antecedentes de PE. Similar à ADMA, considerando esse contexto, a TM emerge como um marcador relevante tanto na PE quanto em condições cardiovasculares, embora sua avaliação anos após a PE permaneça escassamente explorada e por isso esse é um achado também quase inédito. O único estudo adicional que abordou essa análise não identificou diferenças significativas nos níveis de TM entre os grupos analisados, apresentando limitações como uma amostra reduzida e a falta de informações acerca da investigação de alterações nas mulheres antes da gestação (GAUGLER-SENDER *et al.*, 2012). Em contraste, nosso estudo concentrou-se de forma diligente na garantia da elegibilidade das participantes, excluindo possíveis fatores de confusão pré-gestacionais. Isso resultou em uma abordagem mais minuciosa e abrangente na avaliação da TM em mulheres com histórico de PE.

Em síntese, compreender a relevância dos marcadores circulantes como indicadores sutis, porém poderosos da disfunção vascular após a PE é crucial. Essa compreensão aprimorada possibilita uma intervenção preventiva mais eficaz, mesmo em casos nos quais as alterações clínicas são mínimas ou inexistentes, promovendo a saúde cardiovascular a longo prazo em mulheres que enfrentaram a PE.

Cumpramos ressaltar que, apesar da relevância do estudo, os testes atualmente disponíveis ainda não são apropriados para triagem ou tomada de decisões clínicas individuais, devido à sua complexidade, custo elevado e certa variabilidade que restringe seu uso na prática clínica cotidiana (GIRIBELA *et al.*, 2011). Entretanto, é importante destacar a clara necessidade de novas estratégias em estudos que possam aprimorar e padronizar a avaliação do risco cardiovascular em mulheres com antecedentes de PE. À medida que a pesquisa avança, é provável que o estudo da função endotelial se torne uma ferramenta crucial na avaliação do risco cardiovascular, na detecção precoce de alterações subclínicas e na avaliação das respostas às intervenções destinadas a prevenir o aparecimento e progressão de DCV futuras em mulheres afetadas pela PE.

7 CONCLUSÃO

As mulheres com histórico de PE avaliadas neste estudo, 9 anos após a doença, demonstram alterações em medidas antropométricas, PA e LDL. Associa-se a esses achados a constatação de uma prevalência duas vezes maior de SM. Dessa forma, pode-se inferir que elas experimentam um risco duas vezes superior de apresentarem SM e conseqüentemente da ocorrência de DCV, embora essa hipótese precisa ser confirmada em um estudo prospectivo. Isso favorece o conceito já bem estabelecido de que mulheres com histórico de PE têm maior risco de desenvolver DCV futuras

Os biomarcadores avaliados relevaram a persistência da disfunção endotelial em mulheres nove anos após a PE, aparentemente saudáveis, sem alterações clínicas evidentes. Esta disfunção endotelial, embora não manifeste em sintomas ou sinais externos, representa um precursor significativo para o desenvolvimento de DCV. Assim, a detecção precoce por meio de marcadores circulantes oferece uma oportunidade crucial para identificar mulheres em risco, mesmo na ausência de alterações clínicas visíveis, e motivá-las a adotar práticas de vida saudáveis

Pode-se concluir que a PE oferece uma janela única de oportunidade de identificar disfunção endotelial materna e DCV subclínica.

8 LIMITAÇÕES

O estudo teve algumas limitações. Apesar de todo o empenho no recrutamento das mulheres, grande parte das que compunham o banco de dados explorado inicialmente não foram localizadas devido às mudanças nos números de telefone e à substituição das correspondências físicas por canais de comunicação eletrônicos (*e-mail*, *whatsapp*, etc). Além disso, a maioria dessas mulheres residiam na região metropolitana de Belo Horizonte, onde as coletas foram realizadas há mais de 10 anos atrás. Analogamente, aquelas que estiveram hospitalizadas no HJK em decorrência da PE residiam nos bairros próximos ao hospital. Em razão da disparidade geográfica entre esses locais e a FAFAR, onde aconteceram as coletas do nosso estudo, as mulheres convidadas se apresentavam propensas à recusa do convite, especialmente aquelas em circunstâncias de vulnerabilidade econômica. Com o intuito de transpor tal obstáculo, coletas domiciliares foram realizadas. Ainda assim a taxa de adesão foi baixa, portanto, iniciou-se uma ampla divulgação desta pesquisa nas redes sociais e através de cartazes distribuídos nas instalações da UFMG. O intervalo temporal pós-gestacional foi ampliado, compreendendo o período de seis a 15 anos após o parto, possibilitando, assim, o abarcamento mais abrangente de mulheres. Embora essa faixa temporal já tenha sido objeto de estudo por outros pesquisadores, os resultados obtidos exibiram divergências, enfatizando a imperatividade da condução de novas investigações.

Outra característica limitante diz respeito à dependência do autorrelato para a coleta de alguns dados, como à incidência de doenças crônicas, uso de medicamentos e alguns dados gestacionais. Ademais, como a seleção das participantes sucedeu-se de locais diferentes, os registros não eram padronizados, o que dificultou a busca por características preexistentes e desfechos e absorveu maior tempo, visto que foi necessário fazer uma busca mais detalhada dentro dos registros disponíveis.

Neste estudo, não foi possível avaliar a prevalência de SM antes da gravidez, embora os registros de IMC equivalente à sobrepeso e obesidade tenha sido escasso dentro da população, em ambos os grupos, sugerindo que a prevalência de distúrbios metabólicos era baixa antes da gestação.

9 PERSPECTIVAS

- Conduzir a avaliação dos biomarcadores ADMA e trombomodulina em toda a população do estudo;
- Possibilitar a condução de exames de ecocardiografia e ultrassonografia das artérias carótidas, essenciais para a avaliação abrangente do sistema cardiovascular. Essas análises permitem a mensuração dos diâmetros e volumes das câmaras cardíacas, a avaliação da função cardíaca tanto sistólica quanto diastólica, além da análise do espessamento médio-intimal e/ou presença de placas ateromatosas.

REFERÊNCIAS

ABALOS, E. *et al.* **Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. v. 170, n. 1, p. 1-7, 2013.

ACHAN, V. *et al.* **Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase.** Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. v. 23, n. 8, p. 1455-1459, 2003.

ACQUAH, I. *et al.* **Social Determinants of Cardiovascular Risk, Subclinical Cardiovascular Disease, and Cardiovascular Events.** J Am Heart Assoc. v. 12, n. 6, p: e025581, 2023.

AGATISA, P. K. *et al.* **Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk.** Am J Physiol Heart Circ Physiol. v. 286, p. H. 1389-H1393, 2004.

AHMED, R. *et al.* **Preeclampsia and future cardiovascular risk among women: a review.** J Am Coll Cardiol. v. 63, n. 18, p. 1815-1822, 2014.

ALMAA, L.J. *et al.* **Endothelial dysfunction as a long-term effect of late onset hypertensive pregnancy disorders: High BMI is key.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. v. 225, p. 62-69, 2018.

ALPOIM, P. N. *et al.* **ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preëclampsia.** Clin Chim Acta, v. 412, p. 2162-2166, 2011.

ALPOIM, P. N. *et al.* **Assessment of L-arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia.** Nitric Oxide. v. 33, p. 81-88, 2013.

ALPOIM, P. N. *et al.* **Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease.** Clin Chim Acta. v. 440, p. 36-36, 2015.

ALPOIM, P. N. *et al.* **Oxidative stress markers and thrombomodulin plasma levels in women with early and late severe preeclampsia.** Clin Chim Acta. v. 483, p. 234-238, 2018.

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

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.* **Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis.** BMJ. v. 335, p. 974, 2007.

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.

BERENS, 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.

BOEHME, M.W.; GALLE, P.; STREMMEL, W. **Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil-derived proteases and oxygen radicals.** Immunology. v. 107, n. 3, p. 340-349, 2002.

BÖGER, R. H. **The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor.** Cardiovascular Research. v. 59, n. 4, p. 824-833, 2003.

BÖGER, R.H. **Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor.** J Nutr. v. 134, p. 2842S-2847S, 2004.

BOKSLAG, A., *et al.* **Effect of early-onset preeclampsia on cardiovascular risk in the fifth decade of life.** Am J Obstet Gynecol. v. 216, n. 523, p. e1-523, 2017.

BRAEKKE, K. *et al.* **Asymmetric dimethylarginine in maternal in fetal circulation in preeclampsia.** Pediatr Res. v.66, n.5, p.411, 2009.

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, D. W. *et al.* **Preeclampsia and the Risk of Ischemic Stroke Among Young Women.** Stroke, v. 37, n. 4, p. 1055–1059, 2006.

BROWN, M.C. *et al.* **Women's perception of future risk following pregnancies complicated by preeclampsia.** Hypertens Pregnancy. V. 32, p. 60-73, 2013.

BUSHNELL, C. *et al.* **Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.** Stroke. v. 45, n. 5, p. 1545-1588, 2014.

CACKOVIC, M. *et al.* **Fractional excretion of tumor necrosis factor-alpha in women with severe preeclampsia.** Obstet Gynecol. v. 112, p. 93-100, 2008.

CALICCHIO, R. *et al.* **Endothelial dysfunction: Role in the maternal syndrome of preeclampsia and long-term consequences for the cardiovascular system.** Ann Cardiol Angeiol. v. 62, n. 3, p. 215-2020, 2013.

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.

CARNICER, R. *et al.* **Nitric oxide synthases in heart failure.** Antioxid Redox Signal. v. 18, p. 1078-1099, 2013.

CHAIWORAPONGSA, T.; CHAEMSAITHONG, L.Y.; ROMERO, R. **Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology.** Nat Rev Nephrol. v.10, n.8, p. 466-480, 2014.

CHAMBERS, J. C. *et al.* **Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia.** JAMA. v. 285, p. 1607-1612, 2001.

CHAPMAN, A.B. *et al.* **Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy.** Kidney Int. v. 54, n. 6 p. 2056–2063, 1998.

CHAPPELL, L. C. *et al.* **Preeclampsia.** The Lancet, v. 398, n. 10297, p. 341–354, 2021.

CHO, G. J., *et al.* **Is preeclampsia itself a risk factor for the development of metabolic syndrome after delivery?** Obstet Gynecol Sci. v. 62, p. 233, 2019.

CHRISTENSEN, M. *et al.* **Early gestational age at preeclampsia onset is associated with subclinical atherosclerosis 12 years after delivery.** Acta Obstet Gynecol Scand. v. 96, n. 9, p. 1084-1092, 2017.

COSTA, I. M. **Histórico de pré-eclâmpsia: avaliação do risco cardiovascular por meio da análise do perfil lipídico.** Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

CUTLER, D. M.; LLERAS-MUNEY, A. **Understanding differences in health behaviors by education.** J of Health Economics. v. 29, n. 1, p. 1-28, 2010.

DAVIDSON, K. W. *et al.* **Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality.** JAMA, v. 326, n. 12, p. 1186, 2021.

DAVIES, E. L.; BELL, J. S.; BHATTACHARYA, S. **Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case–control study.** Hypertension in Pregnancy, v. 35, n. 4, p. 510–519, 2016.

DEANFIELD, J.E.; HALCOX, J.P.; RABELINK, T.J. **Endothelial function and dysfunction**: testing and clinical relevance. *Circulation*. v. 115, p. 1285-1295, 2007.

DESPRÉS, J.P. **Excess visceral adipose tissue/ectopic fat**: The missing link in the obesity paradox? *J. Am. Coll. Cardiol.* v. 57, p. 1887-1889, 2011.

DIJKHUIS, T. E. *et al.* **Investigating the current knowledge and needs concerning a follow-up for long-term cardiovascular risks in Dutch women with a preeclampsia history**: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. v. 20, p. 486, 2020.

DINIZ, A. L. D.; PAES, M. M. B. M.; DINIZ, A. D. **Analyzing Preeclampsia as the Tipo f the Iceberg Represented by Women with Long-Term Cardiovascular Disease. Atherosclerosis, and Inflammation**. *Curr Atheroscler Rep*. v. 22, n. 3, p. 13, 2020.

DOWSETT, L. *et al.* **ADMA**: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med*, v. 9, n. 9, p.3026, 2020.

DROST, J. T. *et al.* **Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia**: the Preeclâmpsia Risk Evaluation in Females study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol*. v. 19, p. 1138-1144, 2012.

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. *et al.* **Increased circulating thrombomodulin levels in preeclampsia**. *Clin Chim Acta*. v. 387, n. 1-2, p. 168-171, 2008.

DUSSE, L. M. *et al.* **Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia?** *Clin Chim 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.

DYMARA-KONOPKA, W.; LASKOWSKA, M. **The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia**—Review. *Int J Mol Sci*. v. 11, p. 2757, 2019.

ELEUTERIO, N.M. *et al.* **Relationship between adiponectin and nitrite in healthy and preeclampsia pregnancies**. *Clin Chim Acta*. v. 423, p. 112-115, 2013.

ELLIS, J. *et al.* **Levels of dymethylarginines and cytokines in mild and severe preeclampsia**. *Acta Obstet Gynecol Sacand*. v. 89, p. 602-608, 2001.

ESMON, C. T. *et al.* **Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface.** FASEB J. v.9, p. 946-955, 1995.

FISHER, K. A. *et al.* **Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis.** Medicine. v. 60, n. 4, p. 267-276, 1981.

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

FOREST, J. C. *et al.* **Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy.** Obstet Gynecol. v. 105, n. 6, p. 1373-1380, 2005.

GAROVIC, V. D.; HAYMAN, S. R. **Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease.** Nat Clin Pract Nephrol. v. 3, n. 11, p. 613-622, 2007.

GAROVIC, V. *et al.* **Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy.** J Am Coll Cardiol. v. 75, n. 18, p. 2323-2334, 2020.

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

GAUGLER-SENDEN, I. P. M. **Angiogenic Factors in Women Ten Years after Severe Very Early Onset Preeclampsia.** PLoS One v. 7, n. 8, p. e43637, 2012.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **GBD Results**, 2019. Disponível em: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>>.

GERMAIN, A.M. *et al.* **Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events?** Hypertension. v. 49, p. 90, 2007.

GIRIBELA, C. R. G. *et al.* **Endothelial function and dysfunction: pathophysiology and perspectives for use in research and clinical practice.** Rev Bras Hipertens. v. 18, n. 1, p. 27-32, 2011.

GRAEME, N. *et al.* **Risk Estimation of Metabolic Syndrome at One and Three Years After a Pregnancy Complicated by Preeclampsia.** J Obstet Gynaecol Can. v. 34, n. 9, p. 836-841, 2012.

GRAFF-IVERSEN, S.; THELLE, D. S.; HAMMAR, N. **Serum lipids, blood pressure and body weight around the age of menopause.** Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. v. 15, p. 83-88, 2008.

GRUNDY, *et al.* **2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A**

Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Col Cardiol.* v. 73, n. 24, p. 3168-3209, 2019.

GYNECOLOGISTS, A. C. O. O. A. **Gestational hypertension and preeclampsia:** ACOG Practice Bulletin, number 222. *Obstetrics & Gynecology*, v. 135, n. 6, p. e237-e260, 2020.

HAMAD, R.R. *et al.* **Decreased flow-mediated dilation is present 1 year after a pre-eclamptic pregnancy.** *J Hypertens.* v. 25, p. 2301-2307, 2007.

HAVENON, A. *et al.* **Association of preeclampsia with incident stroke in later life among women in the framingham heart study.** *JAMA.* v. 4 n. 4, p. e 215077, 2021.

HEIDA, K. Y. *et al.* **Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders:** a Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *Eur J Prev Cardiol.* v. 23, n. 17, p. 1863-1879, 2016.

HEWIWANITKIT, V. **Correlation between thrombomodulin and severe preeclampsia: a summary.** *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* v. 14, n. 1, p. 99-101, 2008.

HSU, C. D. *et al.* **Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclâmpsia.** *Med Sci Monit.* v. 19, p. 430-437, 2013.

HWANG, S. J. *et al.* **Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases.** *Circulation.* v. 96, p. 4219-4225, 1997.

JACOBSEN, D.P. *et al.* **Acute Atherosclerosis Lesions at the Fetal-Maternal Border: Current Knowledge and Implications for Maternal Cardiovascular Health.** *Front Immunol.* v. 12, p. 791606, 2021.

JARAWEE, S. *et al.* **Levels of blood pressure, cardiovascular biomarkers and their correlations in women with previous pre-eclamptic pregnancy within 7 years postpartum:** a cross-sectional study in Thailand. *BMJ.* v. 12, n. 6, p. e055534, 2022.

JIM, B., KARUMANCHI, S.A. **Preeclampsia:** Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* v. 37, n. 4, p. 386-397, 2017.

KAAJA, R.; KINNUNEN, T.; LUOTO, R. **Regional differences in prevalence of preeclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland.** *Eur Heart J.* v. 26, p. 44-50, 2005.

KESSOUS, R. *et al.* **Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with preeclampsia.** *Heart.* v.101, n.6, p.442-446, 2015.

KIM, J-Y.; KIM, Y. M. **Acute Atherosclerosis of the uterine spiral arteries: Clinicopathologic implications.** *Pathol Transl Med* v.49, p. 462-471, 2015.

KRISTINE, S. *et al.* **Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later** American Journal of Obstetrics & Gynecology. v. 209, n. 6, p. 569, 2013.

KYVEHAUGEN, A.S. *et al.* **Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia.** Hypertension. v. 58, p. 69-69, 2011.

LAMPIEN, K. H. *et al.* **Impaired vascular dilatation in women with a history of preeclampsia.** J Hypertens. v. 24, p. 751-756, 2006.

LAMPINEN, K. H. *et al.* **Renal and vascular function in women with previous preeclampsia: a comparison of low- and high-degree proteinuria.** Kidney Int. v. 70, p. 1818-1822, 2006.

LAMPINEN, K.H. *et al.* **Impaired vascular dilatation in women with a history of preeclampsia.** J Hypertens. v. 24, p. 751-756, 2006.

LANSENS, D. *et al.* **Prenatal Remote Monitoring of Women With Gestational Hypertensive Diseases: Cost Analysis.** Journal of medical Internet research. v. 20, n. 3, p. e102, 2018.

LEAN, M. E.; HAN, T.S. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** JAMA. v. 285, p. 2486-2497, 2001.

LEAN, M. E.; HAN, T.S.; MORRISON, C.E. **Waist circumference as a measure for indicating need for weight management.** BMJ. v. 311, p. 158-161, 1995.

LEVEY, A. S. *et al.* **Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review.** JAMA. v. 313, n. 8, p. 837-846, 2015.

LI, T. *et al.* **The Association Between ABO Blood Group and Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Front Cardiovasc Med. v. 8, p. 665069, 2021.

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.** Obstet Gynecol. v. 114, p. 961-970, 2009.

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.

MANN, J.I. *et al.* **Risk factors for myocardial infarction in young women.** Br J Prev Soc Med. v. 30, p. 94–100, 1976.

MARTIN, F. A. *et al.* **Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects.** American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. v. 304, n. 12, p. H1585-H1597, 2013.

MATTIOLI, S. V. *et al.* **Missing links in preeclampsia cell model systems of endothelial dysfunction.** Trends Mol Med. v. 29, n. 7, p. 541-553, 2023.

MAYNARD S.E. *et al.* **Excess placental soluble fmslike tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclâmpsia.** J Clin Invest. v. 111, n.5, p.649–658, 2013.

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

MILIC, N.M. *et al.* **Preclinical atherosclerosis at the time of preeclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis.** Ultrasound Obstet Gynecol. v. 49, n.1, p.110-115, 2017.

MOHAMMAD, G. S. **The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome.** Curr Hypertens Rep. v. 20, n. 2, p. 12, 2018.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. **The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology.** Br J Pharmacol. v. 174, p. S193-S201, 2006.

MORANGE, P. E. *et al.* **Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study.** Circulation. v. 109, p. 1343-1348, 2004.

NEWSTEAD, J.; VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A. **Preeclâmpsia and future cardiovascular risk.** Expert Review of Cardiovascular Therapy, v. 5, n. 2, p. 283–294, 2007.

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.

OMANI-SAMANI, R. *et al.* **Adverse maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia in Iran.** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. v. 32, p. 212-216, 2019.

OSOTI, A. O. *et al.* **Postpartum metabolic syndrome and high-sensitivity C-reactive protein after gestational hypertension and preeclampsia.** Int J Gynaecol Obstet. v. 151, n. 3, p. 443-449, 2005.

PAAUW, N. D.; LELY, T. L. **Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia**. Adv Exp Med Biol. v. 1065, p. 465-470, 2018.

PAEZ, O. *et al.* **Parallel decrease in arterial distensibility and in endothelium-dependent dilatation in young women with a history of preeclampsia**. Clin Exp Hypertens. v. 31, p. 544-552, 2009.

PANKIEWICZ, K., *et al.* **Non-obstetric complications in preeclampsia**. v. 18, n. 2, p. 99-109, 2019.

PERUCCI, L. O. *et al.* **Soluble endoglin, transforming growth factor-Beta 1 and soluble tumor necrosis factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia**. PLoS One. v. 9, n. 5, p. e97632, 2014.

PIJNENBORG, R.; VERCRUYSSSE, L.; HANSSENS, M. **The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies**. Placenta. v. 27, n. 9-10, p. 939-958, 2006.

PINHEIRO, M. B. *et al.* **Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state**. Cytokine. v. 62, n. 01, p. 165-173, 2013.

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

POUTA, A. *et al.* **Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy**. Hypertension. v. 43, p. 825-831, 2004.

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.

RACETTE S. B. *et al.* **Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50-95 year olds**. Diabetes Care. v. 29, n. 3, p. 673-678, 2006.

RAMOS, J.G.L.; SASS, N.; COSTA, S.H.M. **Preeclampsia**. Rev Bras Ginecol Obstet. v. 29, n. 9, p. 496-512, 2017.

RAMSAY, J. E. *et al.* **Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease**. BJOG. v. 110, p. 1029-1031, 2003.

RASMUSSEN, L. G.; LYKKE, J. A.; STAFF, A. C. **Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health.** Acta Obstet Gynecol Scand. v. 94, n. 8, p. 820-832, 2015.

RIOS, D.R.A, *et al.* **Increased Levels of sENG and sVCAM-1 and Decreased Levels of VEGF in Severe Preeclampsia.** Am J Hypertens. v. 29, n. 11, p. 1307-1310, 2016.

ROSS, R. *et al.* **Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity.** Nat Rev Endocrinol. v. 16, p. 177-189, 2020.

ROSSEN, N.B.; KNUDSEN, U.B. **Preeclampsia and cardiovascular disease risk assessment** - Do arterial stiffness and atherosclerosis uncover increased risk ten years after delivery? Pregnancy Hypertension. v. 6, p. 110-114, 2016.

ROTH, G.A. *et al.* **Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015.** J Am Coll Cardiol. v.70, p.1-25, 2017.

SALOMAA, V. *et al.* **Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** Lancet. v. 353, p. 1729-1734, 1999.

SANDRIM, V. C. *et al.* **eNOS haplotypes affect the responsiveness to antihypertensive therapy in preeclampsia but not in gestational hypertension.** Pharmacogenomics J. v. 10, n. 1, p. 40-45, 2010.

SANDRIM, V.C. *et al.* **Interethnic differences in ADMA concentrations and negative association with nitric oxide formation in preeclampsia.** Clin Chim Acta. v. 411, n. 19-20, p. 1457-1460, 2010.

SANDVIK, M. K. *et al.* **Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later.** American Journal of Obstetrics & Gynecology. v. 209, n. 6, p. 569.E1-569. E10, 2013.

SANKARALINGAM, S.; XU, H., DAVIDGE, S.T. **Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia.** Cardiovasc Res. v.85, n.1, p.194-203, 2010.

SAVVIDOU, M. D. *et al.* **Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia.** Lancet. v. 361, p. 1511-1517, 2003.

SCHOLTEN, R. R. *et al.* **Cardiovascular effects of aerobic exercise training in formerly preeclamptic women and healthy parous control subjects.** Am J Obstet Gynecol. v. 211, p. 516.e1-516.e11, 2014.

SCHROERS, J. E. *et al.* **Prevalence of long term metabolic, cardiovascular, cerebrovascular and renal disease in patients with hypertensive disorders in pregnancy remote from pregnancy (POMCH).** *Pregnancy Hypertens*, v. 28, p. 162-167, 2022. 2022.

SEELY, E.W.; SOLOMON, C.G. **Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension.** *J Clin Endocrinol Metab*. v. 88, n. 6, p. 2393-2398, 2003.

SELVAGGI, L. *et al.* **Long term follow-up of women with hypertension in pregnancy.** *Int J Gynecol Obstet*. v. 27, p. 45–49, 1988.

SERRANO, N.C. *et al.* **Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclâmpsia: a multicenter case-control study.** *Hypertension*. v. 44, n. 5, p. 702-707, 2004.

SHANKLIN, D. R.; SIBAI, B. M. **Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels.** *Am J Obstet Gynecol*. v. 161, p. 735-741, 1989.

SIBAI, B.B.; EL-NAZER, A.; GONZALEZ-RUIZ, A. **Severe eclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis.** *Am J Obstet Gynecol*. v. 155, p. 1011-1016, 1986.

SIBAL, L. *et al.* **The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease.** *Curr. Cardiol. Rev*. v. 6, p. 82-90, 2010.
SIMONE, G. *et al.* **Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study.** *Hypertension*. v. 47, n.2, p. 162-167, 2006.

SMITH, J. P.; REHKOPF, D.H. **Education, income, and occupation and the 34-year incidente (1965-99) of Type 2 diabetes in the Alameda County Study.** *Int J of Epid*. v. 37, n.2, p. 366-373, 2018.

SOUZA, D. S. M. *et al.* **Biomarcadores laboratoriais como preditores de pré-eclâmpsia. Ver Bras Hipertens.** v. 28, n. 3, p. 238-242, 2021.

STEKKINGER, E. *et al.* **Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome.** *Obstet Gynecol*. v. 114, p. 1076-1086, 2009.

STUHLINGER, M. C. *et al.* **Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: Role of asymmetric dimethylarginine.** *Circulation*. v.104, p. 2569-2575, 2001.

SUKMANEE, J. *et al.* **Levels of blood pressure, cardiovascular biomarkers and their correlations in women with previous pre-eclamptic pregnancy within 7 years postpartum: a cross-sectional study in Thailand.** v. 12, n. 6, p. e055534, 2022.

TEERLINK, T. *et al.* **Cellular ADMA: Regulation and action.** Pharmacol. Res. v. 60, p. 448-460, 2009.

TOBI, E. W. *et al.* **Selective survival of embryos can explain DNA methylation signatures of adverse prenatal environments.** Cell Rep. v. 25, p. 2660–2667, 2018.

VALLANCE, P.; LEIPER, J. **Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway.** Arterioscler Thromb Vasc Biol. v. 24, p. 1023-1030, 2004.

VEERBEEK, J. H. W. *et al.* **Cardiovascular Disease Risk Factors After Early-Onset Preeclampsia, Late-Onset Preeclampsia, and Pregnancy-Induced Hypertension.** Hypertension. v. 65, p. 600-6006, 2015.

VISSEREN, F. L. J *et al.* **Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.** Eur. Heart J. v. 42, n. 34, p. 3227-3337, 2021.

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.

WALLIS, A.B. *et al.* **Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004.** Am J Hypertens. v. 21, n. 5, p. 521-526, 2008.

WALTER, P.; MUTTER, S.; KARUMANCHI, A. **Molecular mechanisms of preeclampsia.** Microvascular Research. v. 75, n. 1, p. 1-8, 2008.

WANG, Y. *et al.* **Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia.** Am J Obstet Gynecol. v. 186, p. 214-220, 2002.

WHELTON, P. K. *et al.* **2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.** J. Am. Coll. Cardiol. v. 71, n. 19, p. e127-e248, 2018.

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>>

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

- WIETEKE, M. *et al.* **Metabolic Syndrome After Preeclamptic Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study.** J Womens Health (Larchmt). v. 28, n. 3, p. 357-362, 2019.
- WILSON, B. J. *et al.* **Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study.** BMJ. v. 326, n. 7394, p. 845, 2003.
- WNWIJK, M. J. *et al.* **Vascular function in preeclampsia.** Cardiovasc Res. v. 47, p. 38-48, 2000.
- WOLF, M. *et al.* **Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance.** J Clin Endocrinol Metab. v. 89, n. 12, p. 6239, 2004.
- WU, P. *et al.* **Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Circ Cardiovasc Qual Outcomes. V. 10, n. 2, p. e003497, 2017.
- 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, T. *et al.* **Reduced flow-mediated vasodilation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia.** Am J Obstet Gynecol. v. 192, p. 558-563, 2005.
- YANG, J. J. *et al.* **Subsequent risk of metabolic syndrome in women with a history of preeclampsia: data from the health examinees study.** J Epidemiol. v. 25, p. 281-288, 2015.
- YINON, Y. *et al.* **Disfunção vascular em mulheres com história de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino: insights sobre o risco vascular futuro.** Circulation. v. 122, p. 1846-53, 2010.
- YOUNG, B.; HACKER, M. R.; RANA, S. **Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia.** Hypertens Pregnancy.v. 31, p. 50-58, 2012.
- YUSUF, S. *et al.* **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.** Lancet. v. 364, n. 9438, p. 937-952, 2004.
- ZOET, G. A. *et al.* **Determinants of future cardiovascular health in women with a history of preeclampsia.** Maturita. v. 82, n. 2, p. 153-161, 2015.
- ZULLINO, S.; BUZZELLA, F.; SIMONCINI, T. **Nitric oxide and the biology of pregnancy.** Vascul Pharmacol. v. 110, p. 71-74, 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 Nessralla 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 Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



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 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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



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, 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

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_consultado_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 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

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 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

ANEXO 2 - Parecer Consubstanciado do CEP - HJK



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 MATERNOS E FETAIS

Pesquisador: Patrícia Nessler 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@themig.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



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



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	TCLEresponsaveispelasm menoresde18anos.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:0
7114820
631-
Assinado de
forma digital
por Patricia
Nessralla
Alpoim:071148
20631
Dados:
2022.12.01
14:58:29 -03'00'

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

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

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

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

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

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Nome completo da participante

Assinatura da participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Dra. Patrícia Nessralla Alpoim

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

Telefone: (31) 3409-7492

E-mail: patnessralla@yahoo.com.br

Patrícia Nessralla
Alpoim:0711482
0631

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

Assinatura do pesquisador responsável

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

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

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

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

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

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 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:07
11482063
Assinado de
forma digital por
Patricia Nessralla
Alpoim:07114820
631
Data:
2022.12.01
14:59:08 -0300

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

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

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

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

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

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Nome completo da participante

Assinatura da participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Dra. Patrícia Nessralla Alpoim

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

Telefone: (31) 3409-7492

E-mail: patnessralla@yahoo.com.br

Patrícia Nessralla
Alpoim:07114820
631

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

Assinatura do pesquisador responsável

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

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

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

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

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

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:
ACOLHIMENTO	
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:	
INFORMAÇÕES SOBRE A GESTAÇÃO	
G/P _{normal} /P _{cesáreo} /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:	

SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS NA GESTAÇÃO

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

FATORES DE RISCO APRESENTADOS NA GESTAÇÃO

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

AValiação CLíNICAS

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

ALIMENTAÇÃO

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

EXAMES LABORATORIAIS

Material: sangue

Data:

Horário da coleta:

Hemácias	$\times 10^6/\mu\text{L}$
Hemoglobina	g/dL
Hematócrito	%
Plaquetas	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Global de leucócitos	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Neutrófilos	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Linfócitos	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Monócitos	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Eosinófilos	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Basófilos	$\times 10^3/\mu\text{L}$

Observações:

Última refeição às:

Glicemia:

HbA1c:

Material: urina

Data:

Horário da coleta:

Tempo de retenção urinária:

Leucócitos	
Urobilinogênio	mg/dL
Bilirrubina	
Sangue	
Nitrito	
pH	
Densidade	
Proteínas	
Glicose	
Corpos cetônicos	

Análise física/sedimento:

Última urina às:

ANOTAÇÕES IMPORTANTES