

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO
SÉRICA MATERNA DA PROTEÍNA C REATIVA
(MÉTODO ULTRASSENSÍVEL) EM GESTANTES
PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPSIA
E SEU USO COMO MARCADOR DE GRAVIDADE
DESTA DOENÇA**

PATRÍCIA PEREIRA RODRIGUES MAGALHÃES

Belo Horizonte

2010

PATRÍCIA PEREIRA RODRIGUES MAGALHÃES

**DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO
SÉRICA MATERNA DA PROTEÍNA C REATIVA
(MÉTODO ULTRASSENSÍVEL) EM GESTANTES
PORTADORAS DE PRÉ-ECLÂMPsia
E SEU USO COMO MARCADOR DE GRAVIDADE
DESTA DOENÇA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Perinatologia.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vítor Leite.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2010

Aos meus queridos pais,
que me ensinaram a integrar amor, família, ciência,
sendo a base de tudo.

Ao Bruno,
pelo amor e cumplicidade, companheirismo e paciência
nos meus momentos de ausência, sempre...

Aos meus amados filhos, João Henrique e Maria Cecília,
pela emoção que supera toda a razão, sempre...;
por me apresentarem o lado mais surpreendente
e apaixonante da obstetrícia:
o lado materno.

AGRADECIMENTOS

“Aquele que vê as coisas crescerem desde o princípio terá a melhor visão delas”

(Aristóteles, 322 a.C.)

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o meu crescimento e formação profissional e para o desenvolvimento deste trabalho. Longa foi a minha caminhada e diversos mestres e colegas passaram por ela, cada um deixando sua marca e contribuição. Por isso, seria impossível agradecer nominalmente a todos que me ajudaram. No entanto, não poderia deixar de dizer meu muito obrigada:

Ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, sempre presente em todas as etapas da minha caminhada como um grande incentivador: na graduação, lecionou obstetrícia de forma apaixonante, influenciando decisivamente a minha escolha; na residência, mostrou-me a responsabilidade da arte obstétrica; na pós-graduação, orientou-me com paciência e respeito aos meus momentos; nas minhas gestações, zela por mim, com muita atenção e competência. Sou eternamente grata pelos ensinamentos, pelo exemplo profissional de condutas éticas e da relação médico-paciente, pelo exemplo de liderança e pelos intermináveis conselhos. Agradeço todas as oportunidades concedidas. É um enorme prazer trabalhar ao seu lado. Muito obrigada pela confiança.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, que me apresentou o feto como paciente. Centro de todas as ideias, esteve sempre incentivando o raciocínio científico, a busca eterna pelo conhecimento.

À Prof^a. Dr^a. Zilma Nogueira Reis, presente desde a elaboração do projeto deste estudo, agradeço a atenção e paciência com os cálculos estatísticos.

À Prof^a. Ana Maria Arruda Lana, que desde a graduação esteve presente nos ensinamentos sobre patologia fetal, ética no trabalho e compromisso com o paciente.

Aos demais integrantes do Centro de Medicina Fetal, mestres e colegas, Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira, Eura Lage, Jaqueline Braga, Augusto Brandão, residentes e alunos da iniciação científica, agradeço pela contribuição.

Aos médicos do Hospital das Clínicas, com quem tive a honra de aprender e compartilhar conhecimentos: em especial, Prof^a. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, pela dedicação total ao serviço de residência médica de ginecologia e obstetrícia; Dr^a. Raquel Waleska dos Santos, pelo exemplo de cobrança e responsabilidade com os compromissos assumidos; Dr. Guilherme de Resende Castro, pela paciência com os exames de ultrassonografia.

Aos colegas de residência médica, com quem pude conviver e compartilhar momentos de alegria, tensão e descobertas, em especial às amigas Dr^a. Carolina Passos de Rezende Martins e Dr^a. Raquel Pinheiro Tavares, que transformaram momentos difíceis, de angústia, em momentos agradáveis de prazer.

Meu agradecimento especial a todas as gestantes que participaram deste estudo, tanto na Maternidade do Hospital das Clínicas quanto na Maternidade do Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves, concordando e acreditando na possibilidade de melhora na assistência àquelas que têm o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Obrigada pela humildade e compreensão.

Às minhas sobrinhas queridas e irmãs, que enchem minha vida de alegria e felicidade, compondo o que de mais valor nós temos: a família.

Por fim, e sempre, a Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade de trabalhar com ela.

**“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais volta ao seu tamanho original”.**

Albert Einstein.

RESUMO

A pré-eclâmpsia é doença mutissistêmica, de alta morbimortalidade. Em sua fisiopatologia estão envolvidos fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que culminam com lesão endotelial e resposta inflamatória sistêmica. O objetivo do trabalho foi verificar a resposta inflamatória exacerbada nas gestantes com pré-eclâmpsia, a partir da associação entre os níveis séricos maternos da proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) e a ocorrência de pré-eclâmpsia, e avaliar a associação entre a gravidade da doença e a concentração plasmática da proteína C reativa ultrasensível na circulação materna. Estudaram-se os níveis séricos da PCR-us em 27 gestantes com pré-eclâmpsia e 15 gestantes normotensas, após serem selecionadas com rigor em relação aos fatores externos que interferem nos níveis de proteína C reativa (PCR). Os grupos foram homogêneos entre si quanto a idade gestacional e idade materna. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de PCR-us entre os grupos ($p=0,462$). O estudo não foi capaz de mostrar correlação estatisticamente significativa entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e os da pressão arterial média (PAM) no grupo de gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia ($p=0,09$), entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e os da proteinúria de 24 horas ($p=0,66$) e entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e a contagem sérica de plaquetas ($p=0,29$). No presente estudo, não se confirmou a existência de associação entre os níveis séricos maternos da proteína C reativa ultrasensível e a ocorrência de pré-eclâmpsia. Não houve associação entre a gravidade da doença e a concentração plasmática da proteína C reativa ultrasensível na circulação materna. No entanto, novos estudos são necessários para se confirmar a utilização da PCR-us como marcador dessa doença e da sua gravidade. Existem vários caminhos que convergem para a via final de resposta inflamatória sistêmica exacerbada, então é improvável que um simples teste ou simples tratamento ou uma única medida profilática se mostre isoladamente eficaz.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Proteína C reativa ultrasensível. Pressão arterial.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
AHA	<i>American Heart Association</i>
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCV	Doença cardiovascular
EGF	Fator de crescimento epidermal
HC	Hospital das Clínicas
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated enzymes liver, Low platelets count</i>
IC	Intervalo de confiança
mmHg	Milímetros de mercúrio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo P
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultrassensível
PE	Pré-eclâmpsia
Prot 24h	Proteinúria de 24 horas
TNF- α	Fator de necrose tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Caracterização das pacientes com e sem pré-eclâmpsia quanto à idade cronológica, em anos, por grupo.....	36
Tabela 2 Distribuição das pacientes por idade cronológica, em anos, no grupo caso.....	36
Tabela 3 Distribuição das pacientes por idade cronológica, em anos, no grupo-controle.....	37
Tabela 4 Caracterização das pacientes quanto à idade gestacional, em semanas, por grupo.....	38
Tabela 5 Distribuição das pacientes por idade gestacional, em semanas, no grupo-caso.....	38
Tabela 6 Distribuição das pacientes por idade gestacional, em semanas, no grupo-controle.....	39
Tabela 7 Caracterização das pacientes quanto à paridade materna, por grupo.....	40
Tabela 8 Comparação entre os grupos de casos e controles, conforme os parâmetros idade materna e idade gestacional.....	41
Tabela 9 Caracterização das pacientes quanto à pressão arterial, em mmHg, por grupo.....	41
Tabela 10 Análise descritiva do grupo de gestantes com pré-eclâmpsia, de acordo com as variáveis pressão arterial média, proteinúria de 24 horas e contagem sérica de plaquetas.....	45
Tabela 11 Análise descritiva do grupo de casos de gestantes normotensas de acordo com a variável pressão arterial média.....	46
Tabela 12 Comparação entre os níveis de proteína C reativa ultrasensível nos grupos de gestantes normotensas e com pré-eclâmpsia.....	46

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 Modelo de dois estágios da fisiopatologia da pré-eclâmpsia.....	18
Figura 2 Papel das células endoteliais na pré-eclâmpsia.....	20
Figura 3 Associação proposta entre estresse oxidativo placentário e disfunção vascular materna em gestantes com pré-eclâmpsia.....	23
Figura 4 Dosagem de partículas de sinciciotrofoblasto na circulação materna.....	25
Figura 5 Risco relativo de eventos cardiovasculares de acordo com o número de componentes da síndrome plurimetabólica e com os níveis de proteína C reativa ultrasensível acima ou abaixo de 3,0 mg/dL.....	30

Gráficos

Gráfico 1 Distribuição das pacientes por idade cronológica, em anos, no grupo-caso.....	36
Gráfico 2 Distribuição das pacientes por idade cronológica, em anos, no grupo-controle.....	37
Gráfico 3 Distribuição das pacientes por idade gestacional, em semanas, no grupo-caso.....	39
Gráfico 4 Distribuição das pacientes por idade gestacional, em semanas, no grupo-controle.....	40
Gráfico 5 Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e pressão arterial média no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.....	47
Gráfico 6 Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e da pressão arterial média no grupo de gestantes normotensas.....	48
Gráfico 7 Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e da pressão arterial média no grupo total.....	49
Gráfico 8 Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e proteinúria de 24 horas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.....	50
Gráfico 9 Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e contagem de plaquetas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.....	51

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Breve histórico.....	16
2.2 Pré-eclâmpsia.....	16
2.3 Estresse oxidativo.....	21
2.4 Lesão endotelial.....	24
2.5 Resposta inflamatória sistêmica.....	28
2.6 Proteína C reativa.....	28
2.6.1 Proteína C reativa e pré-eclâmpsia.....	31
3 OBJETIVOS.....	33
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	34
4.1 Pacientes.....	34
4.1.1 Critérios de inclusão.....	34
4.1.2 Critérios de exclusão.....	35
4.2 Métodos.....	41
4.2.1 Coleta do material.....	41
4.2.2 Dosagem da proteína C reativa.....	42
4.2.3 Método estatístico.....	42
4.2.3.1 Cálculo amostral.....	43
4.4 Aspectos éticos.....	43
5 RESULTADOS.....	44
5.1 Os grupos de estudo.....	44
5.2 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e PAM no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.....	45
5.3 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e PAM no grupo de gestantes normotensas.....	46
5.4 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e PAM no grupo total	47

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

5.5 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e proteinúria de 24 horas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.....	48
5.6 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e contagem sérica de plaquetas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.....	49
6 DISCUSSÃO.....	51
7 CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICES E ANEXO.....	61

1 INTRODUÇÃO

O estudo da pré-eclâmpsia (PE) vem de longa data motivando pesquisadores em todo o mundo, não só devido às complicações que essa doença impõe ao binômio mãe-conceito, mas também pela perplexidade do profissional médico frente às incertezas e limitações que cercam sua prevenção, diagnóstico e tratamento. A mortalidade materna e perinatal associada à PE faz com que todos os esforços devam ser feitos para a melhora dos indicadores.

O Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), compartilhando desse mesmo sentimento e motivação, tem se ocupado, em vários estudos, com a busca pelo melhor entendimento do desafiante mecanismo etiopatogênico dessa doença e de suas repercussões na gestação.

O Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da UFMG, junto com a Pós-graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina, vem, principalmente nos últimos anos, investindo muito na pesquisa dos aspectos relacionados à fisiopatologia da PE e na proposição de métodos não só para o diagnóstico precoce, mas também em relação a formas de tratamento. Diversas investigações com este objetivo já foram realizadas entre trabalhos de iniciação científica, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Porém, muitos outros a este se seguirão, sendo que em alguns momentos devemos reavaliar aqueles já realizados. Essa linha de pensamento consolida o reconhecimento de nossa Pós-graduação sobre a necessidade de integração da pesquisa com a prática clínica diária da assistência obstétrica nas maternidades.

Na minha formação acadêmica, seja na graduação ou durante minha residência, pude participar de diversos trabalhos desenvolvidos no Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas (HC)/UFMG, o que muito me motivou para a realização deste estudo. A participação em todas as etapas deste projeto, que compreende diagnóstico, propedêutica e acompanhamento a gestantes, muitas delas com

quadro grave de PE, coleta e acondicionamento de amostras biológicas e dosagem da proteína C reativa, constituiu-se em motivação suficiente para o envolvimento na busca de respostas para questões que ainda permanecem obscuras na fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

Assim, nada mais interessante para um estudo do que um tema tão intrigante, paradoxal e promissor, numa doença ainda cercada de incertezas, que se acompanha de tamanha morbimortalidade e de alta prevalência em todo o mundo.

Coexistem atualmente várias hipóteses sobre a patogênese da doença pré-eclâmpsia e nenhuma já pôde ser testada e confirmada isoladamente. Primeiro, porque se sabe que a pré-eclâmpsia não é uma condição isolada e distinta da gravidez: ela representa uma extensão, exacerbação de alterações próprias da gestação. Segundo, nenhuma causa isolada dessa doença foi identificada. Pelo contrário, vários fatores estão interligados na sua etiologia, particularmente fatores genéticos que interferem na resposta inflamatória materna. Terceiro, considerando-se que ela não apresenta uma causa única, é pouco provável que apenas um simples teste de rastreamento seja capaz de antecipar com eficiência sua ocorrência.

Fortalecendo ainda mais o interesse pelo tema, está a prática diária em maternidades, onde lido diariamente com gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, vivenciando, em muitos casos, resultados insatisfatórios, tanto para a mãe quanto para o feto. A descoberta de novos exames que permitam o diagnóstico mais rápido, fácil e preciso e que possam auxiliar na determinação da sua gravidade, permitindo intervenções mais apropriadas, foi um dos grandes motivadores deste estudo.

Esses anos de formação e participação junto ao Serviço de Obstetrícia da UFMG foi uma rica oportunidade de ter convivido como aluna de excelentes professores como Dr. Henrique Vitor Leite, Dr^a. Ana Maria Arruda Lana e Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, envolvidos no ensino e pesquisa. Esse aprendizado transmitido por esses mestres durante a graduação, a residência médica em Ginecologia e

Obstetrícia no Hospital das Clínicas e a residência médica em Medicina Fetal foram o que despertou o interesse em realizar o mestrado e permitiram que o meu desejo se tornasse realidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Breve histórico

Um dos primeiros relatos na literatura que remetem à pré-eclâmpsia datam de 2.000 anos atrás, quando Celsus descreveu a presença de convulsões em gestantes, que cessavam com o parto¹. O termo eclâmpsia tem origem grega e significa raio, considerando-se que as convulsões têm o mesmo comportamento¹.

Por cerca de 1.900 anos essa doença foi considerada uma desordem convulsiva da gravidez. Apenas em meados do século XIX evidenciou-se a associação com edema e postulou-se que a excreção urinária de proteína antecedia as crises convulsivas. Com o desenvolvimento de técnicas não-invasivas de medidas da pressão arterial, 50 anos depois, demonstrou-se a associação com elevação da pressão². Logo após, descobriu-se que a síndrome, já então conhecida: edema, proteinúria e elevação de pressão arterial (PA), apresentava riscos para a mãe e para o feto, mesmo na ausência de crises convulsivas. Finalmente, reconheceu-se que a pré-eclâmpsia é doença hipertensiva e que as crises convulsivas são apenas uma de suas manifestações. Buscando entender melhor a doença, os estudos focaram-se na elevação da pressão arterial durante cerca de 70 anos e apenas nos últimos 15 anos voltaram-se para a fisiopatologia da doença, podendo-se dizer que nestes últimos anos aprendeu-se mais sobre essa doença do que em todos os anos anteriores¹.

2.2 Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é a complicação mais comum após a 20ª semana de gestação³. É responsável por cerca de 10-15% da mortalidade materna em países em desenvolvimento³. Ocorre em 6-8% das gestações e contribui significativamente para partos pré-termos e, conseqüentemente, para elevar as taxas de morbimortalidade neonatal⁴.

A pré-eclâmpsia é doença específica da gravidez, caracterizada pelo aumento da pressão arterial acompanhada de proteinúria após a 20ª semana de gestação⁴. A elevação da pressão arterial é definida por pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg ou pressão diastólica acima de 90 mmHg, medidas em pelo menos dois momentos, em gestantes normotensas antes da 20ª semana⁴. A proteinúria é definida pela excreção urinária igual ou superior a 0,3 g de proteína em 24 horas, o que corresponde a 30 mg/dL ($\geq 1+$ na fita) em amostra aleatória, sem sinais de infecção urinária⁴. A presença de edema não é mais considerada um critério diagnóstico, por estar presente também em gestações normais⁴.

Em gestantes previamente hipertensas, o diagnóstico de sobreposição de pré-eclâmpsia é dado quando ocorre súbita elevação da excreção urinária de proteínas e/ou por aumento dos níveis pressóricos em gestantes com hipertensão prévia bem controlada⁴.

No entanto, é doença que vai muito além da hipertensão arterial. Trata-se de uma síndrome multissistêmica, clinicamente caracterizada por vasoconstrição, alterações metabólicas, disfunção endotelial, ativação da cascata de coagulação e aumento da resposta inflamatória sistêmica⁴.

Significativos avanços foram alcançados nas últimas décadas sobre o esclarecimento da fisiopatologia da doença. O modelo de doença de dois estágios foi proposto para elucidar a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. O estágio 1, redução da perfusão placentária, é considerado a raiz da doença e evolui, em algumas gestantes, para o estágio 2 da doença: a síndrome clínica multissistêmica. O que se estuda exaustivamente é o esclarecimento do porquê de apenas algumas mulheres manifestarem a síndrome multissistêmica e o que liga os dois estágios^{1,5} (FIG. 1).

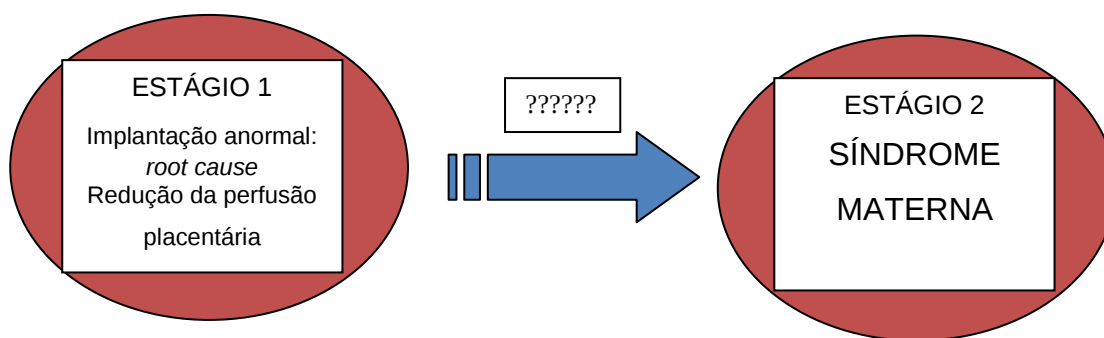


FIGURA 1 – Modelo de dois estágios da fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

O estágio 1 inicial corresponde à não-remodelação dos vasos que suprem o leito placentário e está ligado à síndrome materna pré-eclâmpsia (estágio 2), por um fator ainda não bem esclarecido⁵.

Fonte: Roberts e Gammil (2005)⁵.

Cerca de 60 anos atrás, Ernest Page formalizou o conceito de que a perfusão placentária está reduzida na pré-eclâmpsia⁵, observando que ela ocorre mais comumente em gestações em que se tem grande volume placentário, como em gestações múltiplas e gestações molares, nas quais o tecido placentário não é adequadamente perfundido. Posteriormente, observou-se elevada frequência de pré-eclâmpsia em pacientes com doenças que cursam com lesão microvascular, tal como hipertensão, diabetes, doenças do colágeno e autoimunes. O estudo do fluxo nas artérias uterinas durante a gestação, a partir da dopplerfluxometria, comprovou essa redução do fluxo placentário, com aumento da resistência nos vasos que suprem o espaço intervilooso tanto de gestantes com pré-eclâmpsia como naquelas que posteriormente desenvolvem a doença na gravidez⁶.

A redução do fluxo placentário é decorrente da falência da capacidade das artérias espiraladas de sofrerem as alterações necessárias para adequada irrigação do espaço intervilooso. Em gestações normais, os vasos intervilosos passam por modificações a partir do segundo trimestre da gravidez. O lúmen vascular aumenta quase quatro vezes o seu diâmetro e a parede vascular perde sua camada de músculo liso e sua lâmina elástica, transformando-se em tubos flácidos de baixa resistência, irresponsivo aos estímulos vasoativos. Em gestações que desenvolvem pré-eclâmpsia, essa remodelação não acontece ou acontece parcialmente, ficando restrita à porção superficial dos vasos localizados

na decídua, enquanto nas gestações normais essas alterações se estendem no terço distal do miométrio^{1,5}. Exames morfológicos de biópsias de leito placentário comprovaram a invasão trofoblástica insuficiente e a não-remodelação vascular^{7,8}.

A invasão trofoblástica envolve interações tanto de degradação quanto de adesão de alta complexidade. O citotrofoblasto produz enzimas proteolíticas reguladas por fatores como fator de crescimento epidermal (EGF), interleucina 1 e hormônios esteroides. A invasão também requer regulada expressão de moléculas específicas de adesão, tanto para interações célula-célula quanto para interação célula matriz-extracelular¹. É necessária transformação fenotípica das células trofoblásticas em células endoteliais, para angiogênese. O equilíbrio entre as ações de promoção e de restrição da invasão permite ao citotrofoblasto invadir efetivamente os vasos maternos, repor as células endoteliais maternas e remodelar a parede dos novos vasos^{1,5}.

Em pacientes com pré-eclâmpsia essas interações não ocorrem de forma equilibrada. A habilidade de degradação está reduzida, assim como a expressão das moléculas de adesão, limitando a invasão vascular. Além disso, as células epiteliais trofoblásticas não sofrem alteração fenotípica para se converterem em células endoteliais¹.

A diferenciação citotrofoblástica e a expressão de antígenos de adesão pelo trofoblasto requerem ambiente com tensão normal de oxigênio. Estudos comprovaram que o citotrofoblasto mantido *in vitro* sob baixa tensão de oxigênio (estresse oxidativo) não sofre diferenciação para a característica invasora¹.

A invasão vascular e a implantação também são mediadas por fatores como óxido nítrico (NO). Ele atua como substância vasoativa local, causando dilatação arterial e regulando a remodelação vascular¹.

Fatores imunológicos de interação materno-fetal também estão envolvidos na implantação trofoblástica. A exposição a antígenos paternos é um fator de proteção contra a pré-eclâmpsia. Sabe-se que dois terços dos casos dessa doença ocorrem em primigestas e em primipaternidade. O risco é mais baixo se o

tempo que a mulher teve contato sexual com seu parceiro antes da concepção for mais longo e nos casos em que não se usam contraceptivos de barreira¹. Mulheres inseminadas por sêmen de doadores também têm alto risco de pré-eclâmpsia¹.

Na paciente com pré-eclâmpsia, a interação entre todos esses fatores imunológicos, celulares, moleculares e de tensão de oxigênio não está em equilíbrio, resultando em invasão inadequada do trofoblasto, remodelação incompleta da vascularização materna e placentação anormal, culminando com redução da perfusão placentária (FIG. 2)¹.

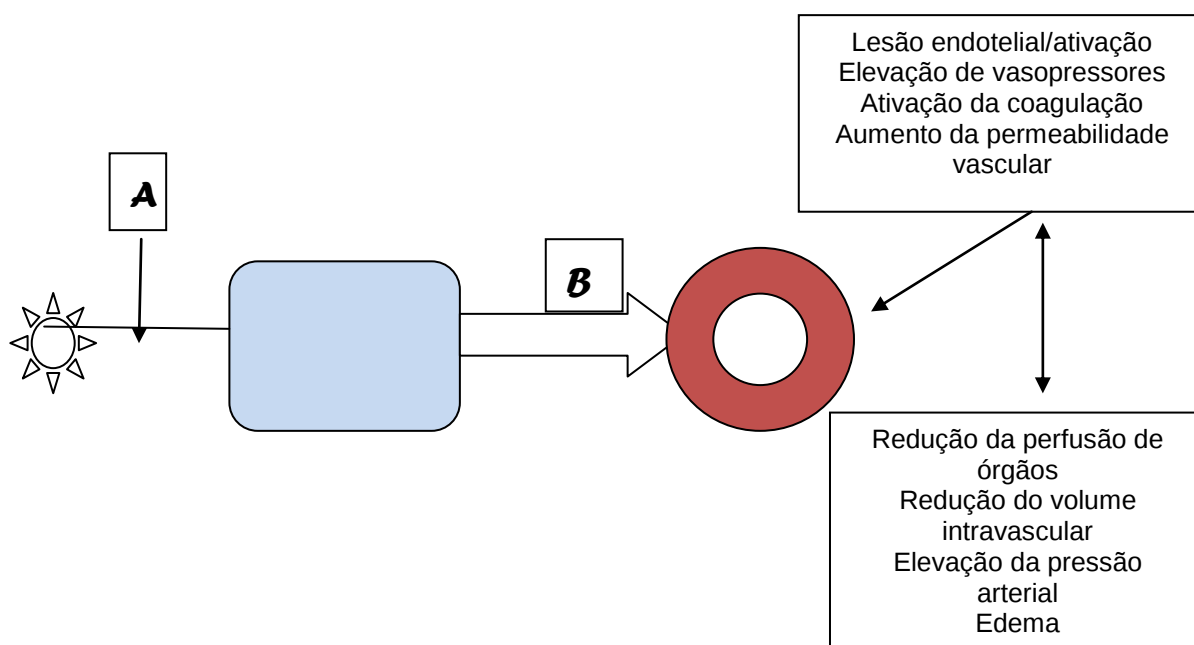


FIGURA 2 – Papel das células endoteliais na pré-eclâmpsia.

Fonte: Roberts e Lain (2002)¹.

O primeiro passo para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia é a redução da perfusão placentária (A), secundária à implantação anormal ou lesão microvascular preexistente. A perfusão reduzida libera partículas de trofoblasto na circulação materna (B), que agem nas células endoteliais causando lesão endotelial e suas consequências¹.

A redução da perfusão placentária é a raiz da síndrome multissistêmica. A proposta inicial é de que a hipoxia placentária resulta na produção de substâncias (fatores) que atuam sistemicamente alterando a função endotelial e reduzindo a perfusão dos órgãos-alvo. Embora a redução da perfusão placentária seja necessária para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, ela não é suficiente. A implantação anormal resulta na produção de fatores fetais placentários; e na presença de fatores maternos predisponentes (genético, comportamentais e ambientais) causa as alterações fisiopatológicas da pré-eclâmpsia. No entanto, muitos casos de pré-eclâmpsia não manifestam redução da perfusão placentária suficiente para ser evidenciado ao doppler, indicando que há um balanço, um equilíbrio entre redução da perfusão e fatores maternos diferentemente em cada caso^{6,7}.

2.3 Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é uma das explicações para a disfunção endotelial e para as consequentes alterações fisiopatológicas da pré-eclâmpsia. Existe muita proximidade entre doença cardiovascular e pré-eclâmpsia. Ambas apresentam os mesmos fatores de risco: hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, resistência periférica à insulina, raça negra, doenças do colágeno e autoimunes, entre outros¹, sendo os mesmos fatores de risco para doença aterosclerótica. Pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia de repetição têm elevado risco de desenvolverem doença cardiovascular em idades avançadas, não porque a pré-eclâmpsia cause doença cardiovascular (DCV), mas porque elas dividem os mesmos fatores de risco⁹.

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia e da aterosclerose tem muita semelhança. As células endoteliais estão intimamente envolvidas na patogênese de ambas as doenças¹. Estudos já comprovaram ser o estresse oxidativo a causa da lesão endotelial na aterosclerose¹⁰.

Em gestações normais, por volta da 10-12^a semana de gestação, o estabelecimento do fluxo sanguíneo materno no leito placentário resulta em

ambiente de alta tensão de oxigênio e em elevação paralela da expressão e da atividade de diversas enzimas antioxidantes¹⁰. A diminuição dessa resposta antioxidante a essa elevação da oxigenação pode resultar em estresse oxidativo que levaria à degeneração trofoblástica, contribuindo para inadequada invasão trofoblástica e ineficaz remodelação das artérias espiraladas. Portanto, a resposta desequilibrada desse estímulo oxidante seria um dos primeiros eventos que resultariam em pré-eclâmpsia¹⁰.

A manutenção da camada muscular nas artérias espiraladas causa perfusão placentária intermitente, pois essa musculatura permanece responsiva a estímulos vasoativos maternos e sofre influência de constritores neuronais. Associado à frequente oclusão vascular por trombos originados da fragmentação plaquetária, intercalam-se períodos de hipoxia com reoxigenação na placenta, que funciona como um potente estímulo para a produção de enzimas oxidantes, como a xantina oxidase e nicotinamida adenina dinucleotídeo P (NADPH) oxidase, abundantemente expressa no citotrofoblasto, sinciotrofoblasto e nas células do estroma viloso¹⁰. Estudos *in vitro* já comprovaram que essas enzimas exercem papel fundamental na lesão tissular induzida por radicais livres. Além disso, como resposta à hipoperfusão placentária, há degradação do sinciotrofoblasto, com liberação de microvesículas na corrente sanguínea materna em proporções mais altas nas gestantes com pré-eclâmpsia do que nas gestações normais, contribuindo ainda mais para a lesão endotelial¹⁰ (FIG. 3).

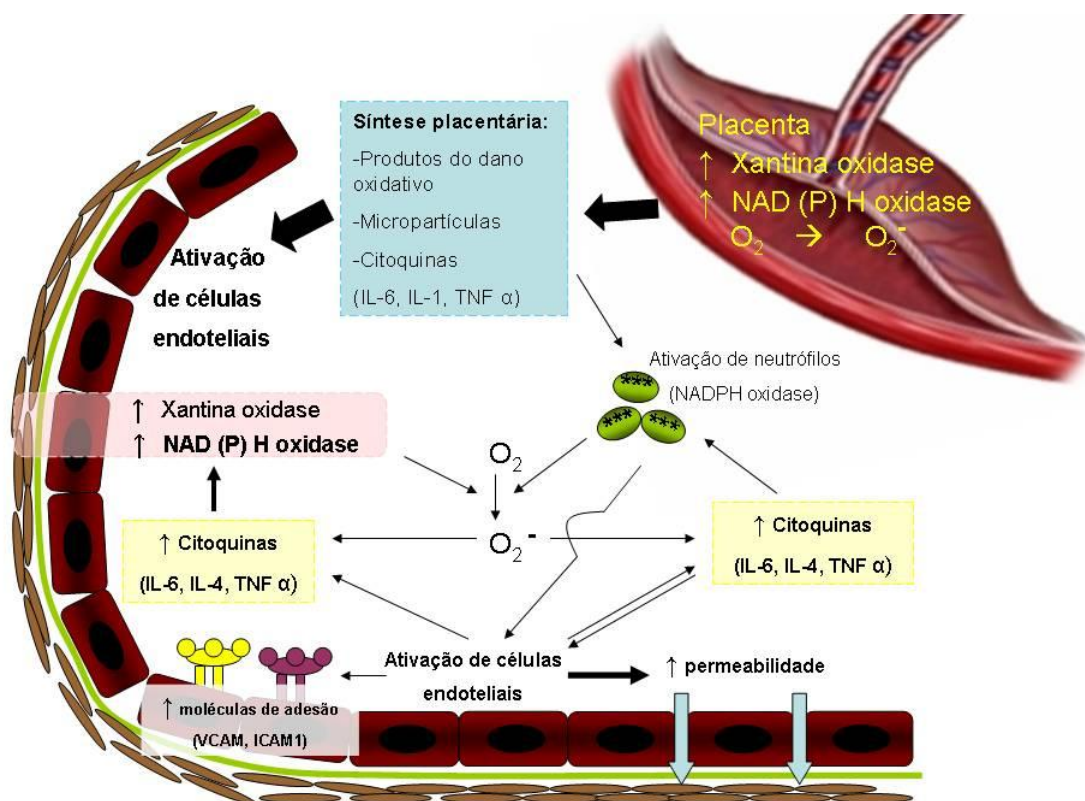


FIGURA 3 – Associação proposta entre estresse oxidativo placentário e disfunção vascular materna em gestantes com pré-eclâmpsia.

Fonte: Raijmakers *et al.* (2004)¹⁰.

O estresse oxidativo placentário causa, direta ou indiretamente, estresse oxidativo na circulação materna. A síntese de radicais livres induz a emissão de debris placentários na corrente sanguínea materna e estudos *in vitro* sugerem que essas minivesículas sinciotrofoblásticas levam à ativação de neutrófilos maternos sistemicamente e que também podem ser ativados localmente, durante a passagem na circulação placentária. Os neutrófilos ativados liberam citocinas como, por exemplo, fator de necrose tumoral (TNF- α), que juntamente com os peróxidos lipídicos provenientes do estresse oxidativo na circulação materna contribuem para a ativação de células endoteliais, com subsequente adesão de leucócitos ao endotélio, com mais ativação de neutrófilos, culminando com aumento da resposta inflamatória sistêmica¹⁰.

2.4 Lesão endotelial

Em pacientes com pré-eclâmpsia, a lesão endotelial causada por fatores placentários produzidos em resposta à isquemia placentária já foi evidenciada por diversos estudos *in vitro*¹¹. O plasma, tanto de pacientes com pré-eclâmpsia quanto das que futuramente na gestação desenvolverão pré-eclâmpsia, quando colocado *in vitro* com células endoteliais é capaz de induzir a lesão endotelial, indicando que os fatores sanguíneos que provocam a lesão endotelial estão presentes na circulação materna antes mesmo das manifestações clínicas da doença^{11,12}.

O termo “fatores” refere-se a substâncias oxidantes, citocinas (TNF- α , interleucinas) e microfragmentos do sinciciotrofoblasto presentes na circulação materna. Estudo realizado comparando o plasma de gestações normais com o de gestações com pré-eclâmpsia evidenciou níveis significativamente mais elevados dessas micropartículas nas gestações alteradas do que nas normais¹³. Essas micropartículas têm comportamento pró-inflamatório e são danosas ao endotélio¹³ (FIG. 4).

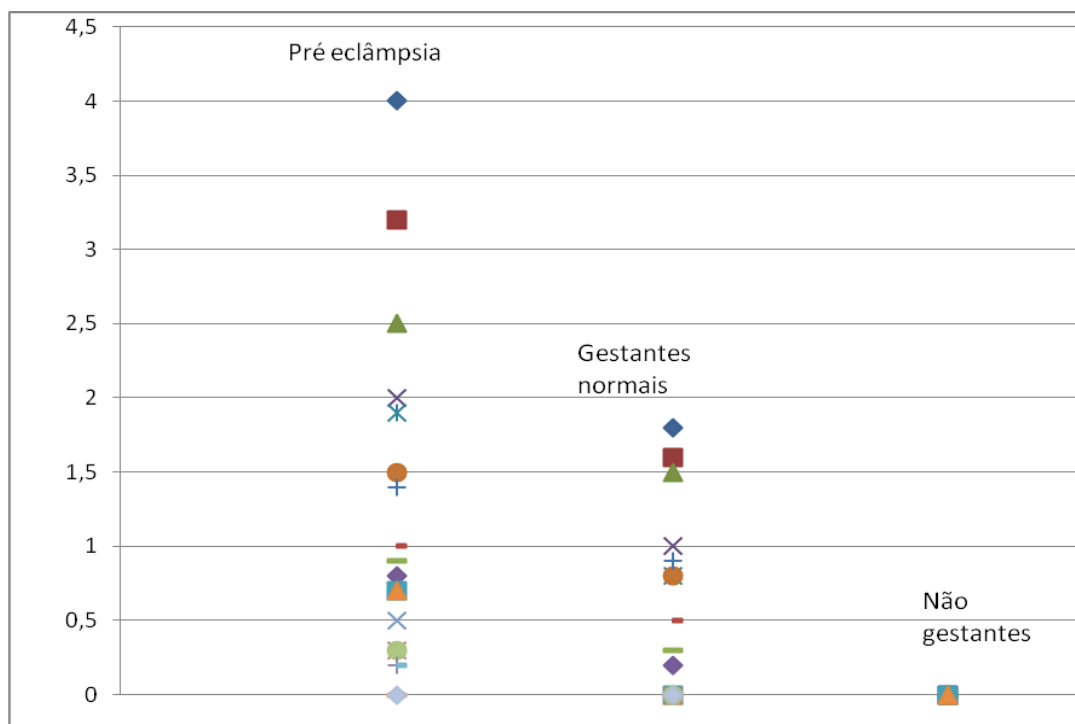


FIGURA 4 – Dosagem de partículas de sinciciotrofoblasto na circulação materna.

Os níveis em pacientes com pré-eclâmpsia foram significativamente mais altos do que em gestantes normotensas e em não-gestantes.

Fonte: Redman e Sargente (2003)¹³.

As dosagens séricas de marcadores de ativação de células endoteliais, como fator de Von Willebrand, fibronectina, trombomodulina e endotelina1, entre outros, estão elevadas em pacientes antes mesmo do surgimento da síndrome clínica, indicando que a lesão endotelial está envolvida muito mais na etiologia da doença do que se constituindo uma consequência da mesma¹⁴.

O desequilíbrio entre fatores anticoagulantes e pró-coagulantes está presente na pré-eclâmpsia já por volta de 20-24 semanas antes do aparecimento da doença clínica. Os níveis séricos de fibronectina, um importante mediador de adesão e agregação plaquetária, estão aumentados na pré-eclâmpsia, igualmente ocorrendo com os níveis de trombomodulina, fator anticoagulante. O fator de Von Willebrand, que atua na cascata de coagulação, também está elevado¹⁵.

As plaquetas também exercem importante papel na etiologia da pré-eclâmpsia. Aumento da ativação plaquetária e elevação dos níveis das moléculas de adesão plaquetária às células endoteliais também se verificam nas pacientes que desenvolvem pré-eclâmpsia¹⁵.

Assim como muitas outras doenças cardiovasculares, a pré-eclâmpsia é um estado de ativação de neutrófilos e de células endoteliais, refletindo generalizada resposta inflamatória¹⁴. Concentrações elevadas de proteína C reativa e citocinas inflamatórias foram encontradas em pacientes com pré-eclâmpsia¹⁶.

Há muitas evidências de que a lesão endotelial na pré-eclâmpsia tenha como etiologia o aumento da síntese de citocinas pelos neutrófilos ativados durante a passagem pela circulação plaquetária. Entre as citocinas, destaca-se o TNF- α , capaz de induzir alterações estruturais e funcionais nas células endoteliais. Ele aumenta a síntese de endotelinas e reduz a vasodilatação induzida pela acetilcolina. Também atua estimulando o estresse oxidativo, que leva à liberação de radicais livres e formação de peróxidos lipídicos, que, juntos, causam mais dano às células endoteliais. Em pacientes com pré-eclâmpsia, os níveis de TNF- α são duas a três vezes os observados em gestantes normotensas¹⁷.

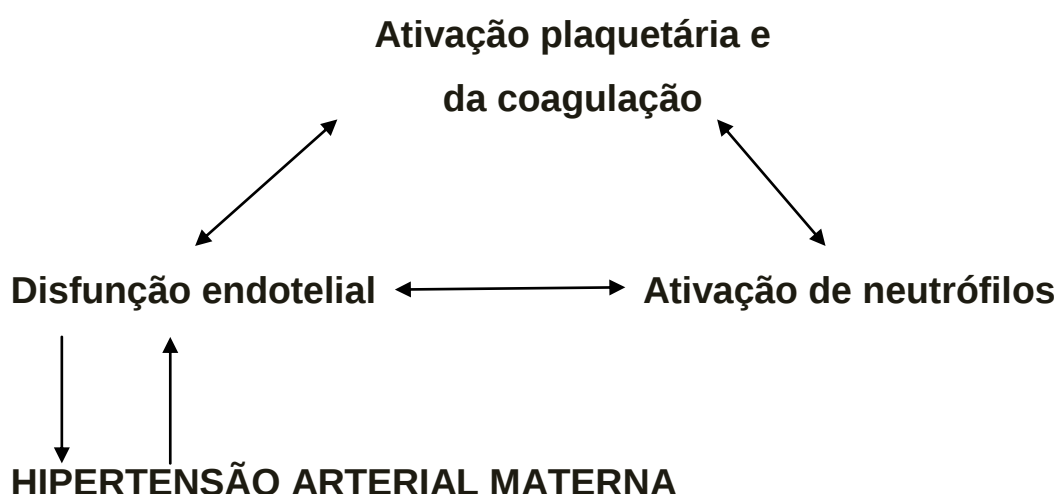
Os lipídeos também estão envolvidos na disfunção endotelial da pré-eclâmpsia. Em comparação com gestantes normotensas, estão elevados os níveis séricos de triglicérides, de lipídeos de baixa densidade e de ácidos graxos em pacientes com pré-eclâmpsia. Os ácidos graxos atuam como substratos para a peroxidação lipídica; e os peróxidos lipídicos em conjunto com os radicais livres e com as substâncias oxidantes constituem um dos mecanismos da lesão endotelial na pré-eclâmpsia¹⁵.

A função de dilatação vascular endotélio-dependente também está comprometida na pré-eclâmpsia, o que já foi comprovado por estudos *in vitro* e por técnicas não-invasivas. A análise da dilatação mediada pelo fluxo em gestantes, uma técnica não-invasiva que mede a variação do diâmetro da artéria braquial em resposta ao estresse, parcialmente dependente da capacidade das células endoteliais de liberarem óxido nítrico na circulação, salientou que em gestações normais ela

está aumentada, enquanto em gestantes com pré-eclâmpsia ela está debilitada, comprovando a existência da lesão endotelial na pré-eclâmpsia¹⁶.

Estudos de coorte prospectivos com gestantes normotensas enfatizaram que a redução da dilatação mediada pelo fluxo e a elevação dos níveis de proteína C reativa estão presentes em estágios precoces da gestação, antes mesmo do surgimento dos sintomas clínicos da doença^{12,14,16}.

Portanto, não há dúvidas de que a síndrome da pré-eclâmpsia tenha como etiologia a doença endotelial. Clinicamente, a lesão endotelial nos glomérulos renais característica da pré-eclâmpsia é responsável pela proteinúria; e a incapacidade de dilatação vascular endotélio-dependente contribui para o surgimento da hipertensão e para a intensa vasoconstrição em diferentes órgãos, levando à hipoperfusão aguda (*Hemolysis, Elevated enzymes liver, Low platelets count* - HELLP síndrome, eclâmpsia). A lesão endotelial é também a causa provável do edema encontrado nas gestantes, por aumento da permeabilidade vascular^{11,12,14}.



2.5 Resposta inflamatória sistêmica

A resposta inflamatória sistêmica encontra-se aumentada tanto em gestações normais quanto em gestantes com pré-eclâmpsia. A pré-eclâmpsia desenvolve-se quando próximo do final da gestação a resposta inflamatória se torna exacerbada, causando descompensação de alguns sistemas maternos¹⁸⁻¹⁹. Este conceito tem implicações profundas na predição, rastreamento e tratamento da pré-eclâmpsia, por tornar difícil a distinção entre gestações normais e com pré-eclâmpsia, embora a reação inflamatória ocorra de forma mais intensa na pré-eclâmpsia^{13,18}.

A resposta inflamatória materna é variável entre as gestações e depende da magnitude do estímulo e da intensidade da resposta a esse estímulo. O estímulo provém da placenta: quanto maior a placenta, mais significativo o estímulo e mais alto o risco de desenvolver pré-eclâmpsia (gestações múltiplas, gestações molares)¹⁹.

Considerando-se que a síndrome clínica pré-eclâmpsia é uma consequência da ativação endotelial sistêmica materna, espera-se que ocorra resposta inflamatória sistêmica generalizada, tanto como causa quanto como consequência do processo de lesão endotelial¹³. Não há evidências suficientes para definir o que vem primeiro: disfunção endotelial ou ativação de leucócitos. O endotélio ativado é um componente da resposta inflamatória sistêmica. O endotélio ativado expressa moléculas de adesão, que leva à ancoragem dos leucócitos inflamatórios à parede vascular, ativando-os. Em contrapartida, os leucócitos ativados estimulam ainda mais a lesão endotelial^{13,19}.

2.6 Proteína C reativa

A proteína C reativa (PCR) foi inicialmente descrita em 1930, quando pesquisadores detectaram uma substância no soro de pacientes com doença aguda, capaz de se ligar ao polissacarídeo C da parede celular de *Streptococcus pneumoniae* e aglutinar o microrganismo. Em 1941, comprovou-se que essa substância era uma proteína e, então, foi-lhe dado o nome de proteína C reativa.

Posteriormente, descobriu-se que se tratava de um importante fator de resposta à fase aguda de inflamação e de defesa do organismo hospedeiro, principalmente contra infecções²⁰.

A PCR – proteína sintetizada no fígado –, em baixas concentrações, pode elevar-se rapidamente, em quatro a seis horas, em resposta a condições agudas como infecções, lesões teciduais e inflamações. Os níveis da PCR podem aumentar 25-35 mg/L após cirurgias, 30-35 mg/L após infecções bacterianas e 500-1.000 mg/L após traumas graves. Porém, essas elevações são de magnitude diferente das relacionadas a processos crônicos associados à lesão endotelial²⁰.

A inflamação crônica é um importante componente do desenvolvimento e da progressão da aterosclerose e diversos estudos epidemiológicos já demonstraram que a elevação dos níveis séricos da PCR está associada a alto risco de eventos cardiovasculares, como doença coronariana, acidentes cérebro-vasculares e doenças arteriais periféricas²⁰. Como a magnitude da elevação da PCR nesses casos de doença endotelial é baixa, é necessária a utilização de técnicas capazes de detectar níveis mais baixos dessa proteína, com valores inferiores a 0,3 mg/L. Essas técnicas envolvem imunoturbidimetria e imunonefelometria^{21,22}.

A PCR foi comprovada como fator de risco isolado, com mais associação ao risco de desenvolver doença cardiovascular²³. Apresenta níveis séricos tanto mais altos quanto mais elevado o número de componentes da síndrome metabólica²⁴ (FIG. 5).

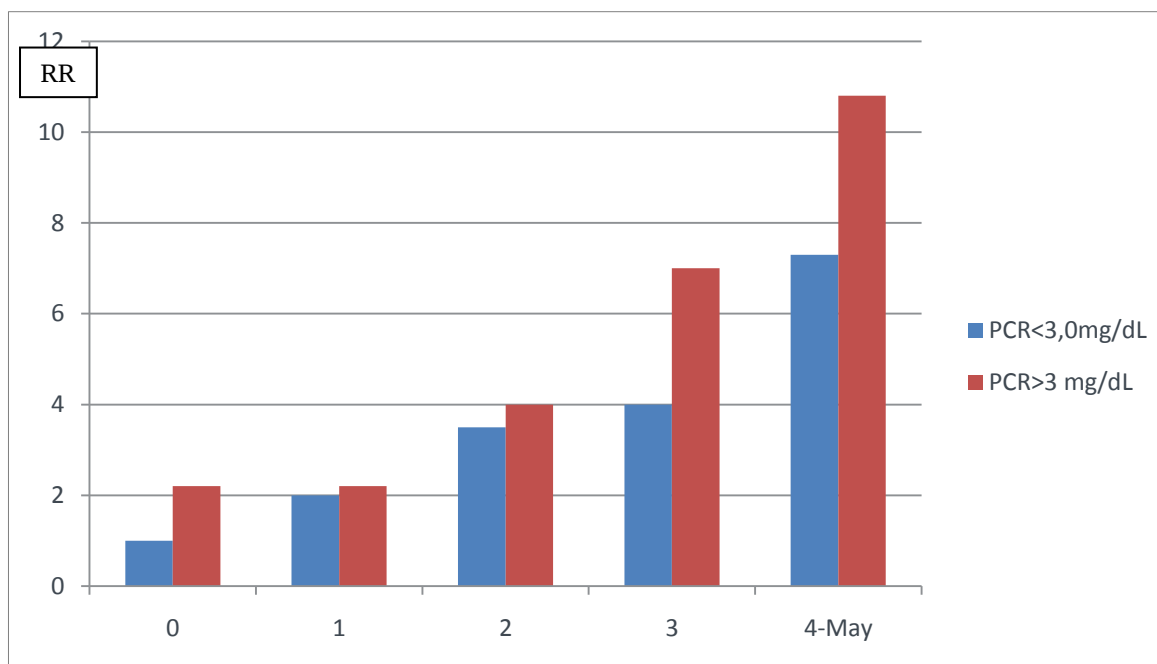


FIGURA 5 – Risco relativo de eventos cardiovasculares de acordo com o número de componentes da síndrome plurimetabólica e com os níveis de proteína C reativa ultrasensível acima ou abaixo de 3,0 mg/dL.

Fonte: Ridker *et al.* (2003)²⁴.

Em 2002, foi realizado um *workshop* entre o *Center for Disease Control* (CDC) e a *American Heart Association* (AHA), onde se firmou que a aterogênese é essencialmente proveniente de uma resposta inflamatória crônica a uma variedade de fatores de risco. E a consequência é o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como síndrome coronariana e acidentes vasculares encefálicos. Diversos marcadores inflamatórios foram estudados como potencialmente capazes de prever a doença arterial, embora sejam de difícil dosagem e comercialmente não praticados. Considerando-se essas limitações, estabeleceu-se que a dosagem da PCR ultrasensível (PCR-us) é o método mais acessível e de fácil mensuração para prever o risco de desenvolver doença cardiovascular²³⁻²⁶.

Estudos populacionais realizados em pacientes com risco de doença cardiovascular classificaram os níveis séricos da PCR ultrasensível em três

grupos, de acordo com o risco de desenvolver evento cardiovascular: <1,0 mg/L baixo risco; 1,0-3,0 mg/L risco moderado; e >3,0 mg/L alto risco^{23,24}.

A resposta inflamatória sistêmica exacerbada que ocorre nas gestações com pré-eclâmpsia já foi evidenciada a partir de dosagens sistêmicas de marcadores inflamatórios. Entre os marcadores inflamatórios mais pesquisados e relacionados à pré-eclâmpsia, destaca-se a proteína C reativa. Estudos comparativos mostraram tratar-se de marcador mais sensível na detecção da resposta inflamatória quando presente a lesão endotelial, em relação a outros marcadores²⁷.

2.6.1 Proteína C reativa e pré-eclâmpsia

A associação entre pré-eclâmpsia e proteína C reativa já foi bastante avaliada em diversos trabalhos e há resultados controversos na literatura. Em 2002, Cabral *et al.* estudaram a concentração da proteína C reativa em gestações complicadas pela pré-eclâmpsia e mostraram que esta é marcador efetivo da ocorrência da pré-eclâmpsia e tem significativa correlação com a gravidade da doença²⁷.

Outros autores investigaram os níveis séricos da PCR em gestações que futuramente desenvolveriam pré-eclâmpsia e seus achados sugerem que o aparecimento dos sintomas clínicos da doença pode não ser precedido pela resposta inflamatória materna medida pelos níveis da PCR^{6,28}.

Estudo prospectivo da concentração sérica da PCR e do risco de desenvolver pré-eclâmpsia concluiu que a elevação da PCR está fortemente relacionada à adiposidade pré-gestacional e parece ser fator preditor independente para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia²⁹.

Foi comparado o comportamento dos níveis séricos da PCR nas diferentes formas de doença hipertensiva da gravidez (hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia, *Hellp* síndrome, hipertensão gestacional transitória e gestações normotensas). Encontrou-se que a PCR pode ser utilizada para diferenciar a hipertensão gestacional da hipertensão crônica. Nos grupos de hipertensão

transitória, pré-eclâmpsia e *Hellp* síndrome, os níveis de PCR estão mais elevados do que no grupo-controle e na hipertensão crônica, sugerindo que a inflamação esteja presente como causa da hipertensão transitória e da pré-eclâmpsia. Também se observou que os níveis da PCR na pré-eclâmpsia parecem estar relacionados com a sua gravidade³⁰.

Em 2007, a avaliação dos níveis séricos da proteína C reativa ultrasensível em gestações normais e na pré-eclâmpsia salientou que os níveis correlacionam-se positivamente com a duração da gestação em pacientes saudáveis e pode ser utilizado como marcador de gravidade em mulheres com pré-eclâmpsia grave¹⁸.

O estudo do uso da proteína C reativa como fator preditor de pré-eclâmpsia em gestantes de baixo risco no primeiro e segundo trimestres da gravidez ressaltou níveis mais elevados de PCR entre 10-14 semanas, nas gestantes que subsequentemente desenvolveram pré-eclâmpsia³¹.

Foram considerados os níveis séricos de proteína C reativa em mulheres 30 anos após terem desenvolvido pré-eclâmpsia nas suas gestações, considerando-se que elas têm alto risco de desenvolver doença cardiovascular. Foram obtidos níveis de PCR mais elevados em mulheres que tiveram essa doença³².

3 OBJETIVOS

- Verificar a existência da associação entre os níveis séricos maternos da proteína C reativa ultrasensível e a ocorrência de pré-eclâmpsia.
- Avaliar a associação entre a gravidade da pré-eclâmpsia e a concentração plasmática da proteína C reativa ultrasensível na circulação materna.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

No período de dezembro de 2007 a março de 2009, realizou-se estudo transversal do qual participou o total de 42 gestantes - 27 com diagnóstico de pré-eclâmpsia e 15 normotensas -, todas atendidas na Maternidade do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG ou na Maternidade do Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves.

Foram selecionadas 27 gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, seja forma leve ou grave segundo classificação no *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (2000)⁴, com idade gestacional variável, sem qualquer outra intercorrência clínica ou qualquer doença preexistente, atendidas na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG ou na Maternidade do Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves - ligada administrativamente à UFMG.

Foi selecionado um segundo grupo composto de 15 gestantes com pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg (pressão arterial média - PAM < 107 mmHg) e sem qualquer intercorrência clínica ou qualquer doença preexistente, também atendidas na Maternidade do HC-UFMG ou na Maternidade do Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Casos: gestantes com idade gestacional superior a 20 semanas, com pressão arterial sistólica > 140 mmHg ou diastólica > 90 mmHg em pelo menos duas medidas, em mulheres com níveis tensionais normais antes de 20 semanas acompanhados de proteinúria $\geq 0,3$ g/24 horas, que corresponde a ≥ 30 mg/dL ou 1+ na fita.

- Controles: gestantes com idade gestacional superior a 20 semanas, com níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg.

4.1.2 Critérios de exclusão

Para ambos os grupos foram excluídas as gestantes que apresentavam qualquer quadro inflamatório associado, de natureza infecciosa, autoimune ou doenças que cursam com lesão endotelial, capazes de interferir nos níveis séricos da PCR ultrasensível. Portanto, foram excluídas do trabalho gestantes com diagnóstico de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doença coronariana, cardiopatias em geral, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome do anticorpo antifosfolípide, qualquer quadro infeccioso, obesidade mórbida materna, entre outras.

Excluíram-se também gestantes que se apresentavam em trabalho de parto termo ou pré-termo ou com rotura prematura de membranas.

Em ambos os grupos as pacientes concordaram em participar após serem informadas sobre o estudo, seus objetivos e a metodologia empregada, a pré-eclâmpsia, suas repercussões sobre a gravidez e sobre a necessidade de estudos para esclarecimento dessa doença. Todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Nas TAB. 1, 2 e 3 e nos GRÁF. 1 e 2 as pacientes foram caracterizadas quanto à idade cronológica materna, distribuídas de acordo com o grupo.

TABELA 1

Caracterização das pacientes com e sem pré-eclâmpsia
quanto à idade cronológica, em anos, por grupo

Característica	Grupo	N	Média	Mediana	Min-Máx	Desvio-padrão
Idade materna	Casos	27	24,3	23,0	13-43	8,15
	Controles	15	28,33	29	14-49	7,71

N = 42. PE- pré-eclâmpsia.

TABELA 2

Distribuição das pacientes por idade cronológica, em anos, no grupo-caso

Idade	Frequência	Percentual
<19 anos	7	25,93
20-29 anos	14	51,85
30-39 anos	04	14,81
>40 anos	02	7,41
Total	27	100,0%

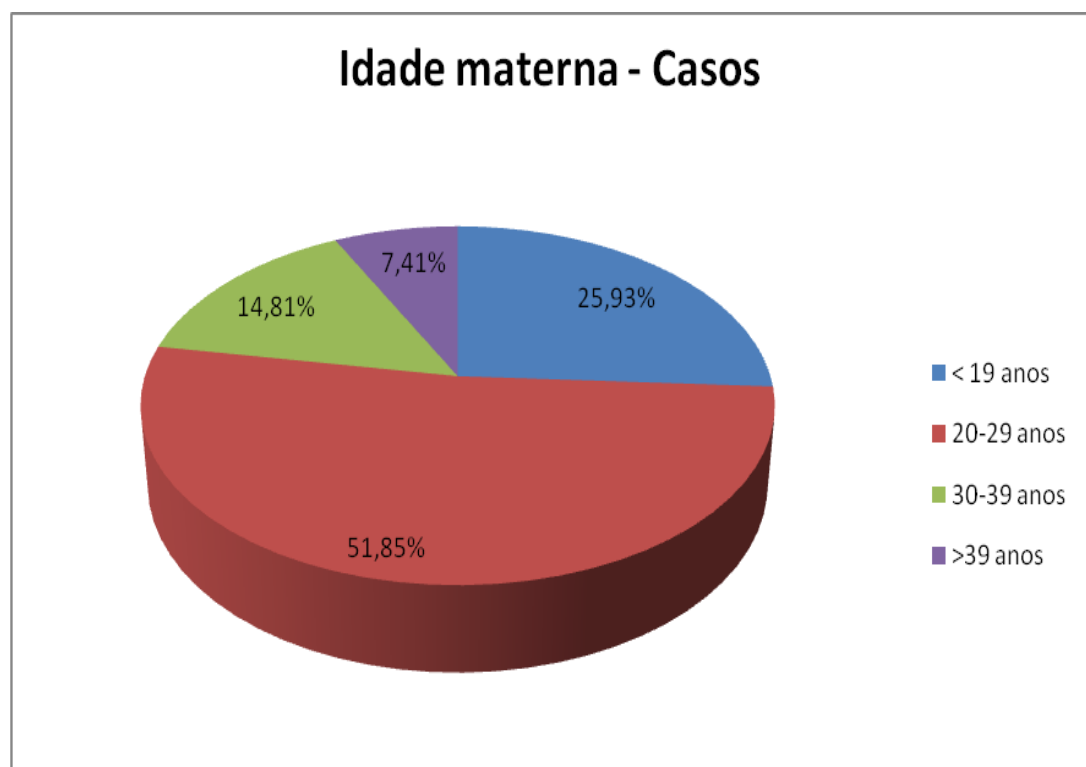


GRÁFICO 1 - Distribuição das pacientes por idade cronológica,
em anos, no grupo-caso.

TABELA 3

Distribuição das pacientes por idade cronológica, em anos, no grupo-controle

Idade	Frequência	Percentual
<19 anos	2	13,33
20-29 anos	08	53,33
30-39 anos	04	26,67
>40 anos	01	6,67
Total	15	100,0%

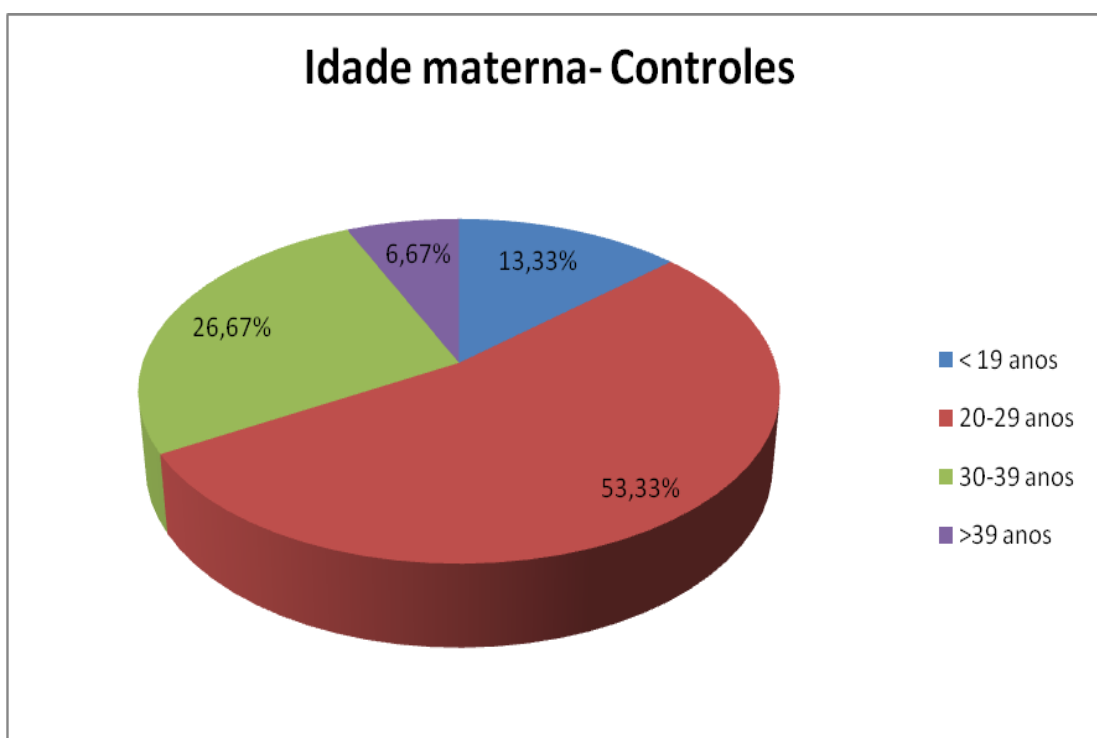


GRÁFICO 2 - Distribuição das pacientes por idade cronológica, em anos, no grupo-controle.

Nas TAB. 4, 5 e 6 e nos GRÁF. 3 e 4 as pacientes foram caracterizadas quanto à idade gestacional, distribuídas de acordo com o grupo.

TABELA 4
Caracterização das pacientes quanto à idade gestacional,
em semanas, por grupo

Característica	Grupo	N	Média	Mediana	Min-Máx	Desvio-padrão
Idade gestacional	Casos	27	34,0	35,0	22-41	4,37
	Controles	15	34,8	36,0	23-41	4,87

N = 42.

TABELA 5
Distribuição das pacientes por idade gestacional, em semanas, no grupo-caso

Idade Gestacional	Frequência	Percentual
22-29 semanas	05	18,51
30-34 semanas	08	29,62
35-37 semanas	08	29,62
>38 anos	06	22,22
Total	27	100,0%

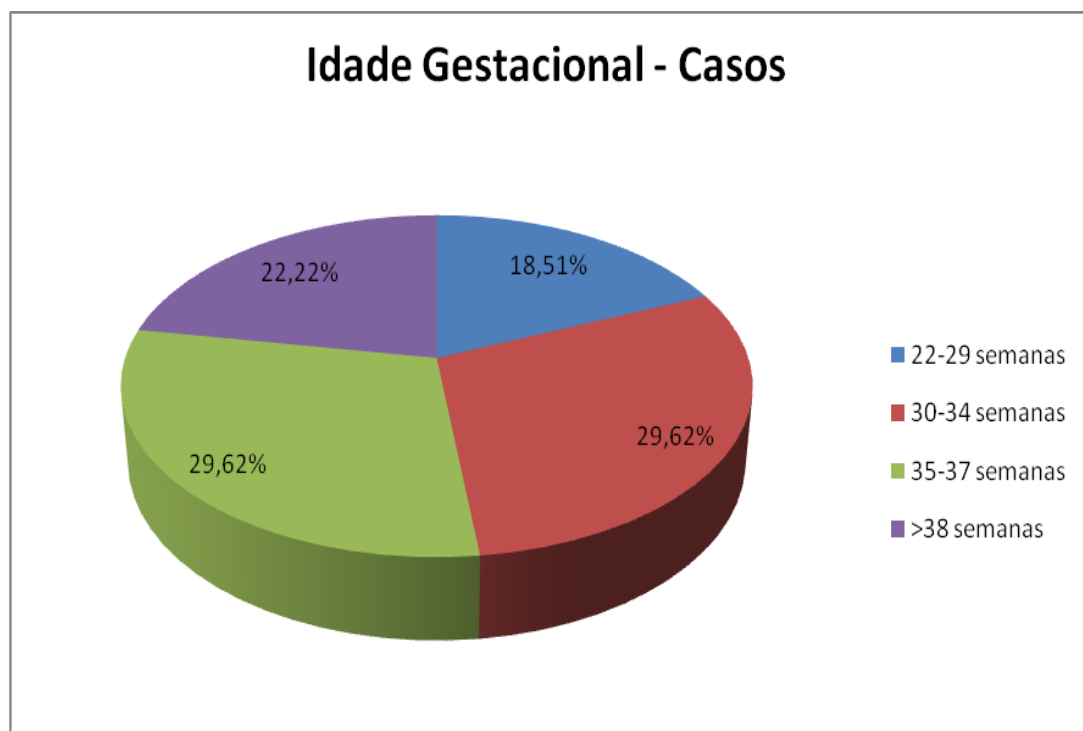


GRÁFICO 3 - Distribuição das pacientes por idade gestacional,
em semanas, no grupo-caso.

TABELA 6
Distribuição das pacientes por idade gestacional,
em semanas, no grupo-controle

Idade Gestacional	Frequência	Percentual
22-29 semanas	02	13,33
30-34 semanas	04	26,67
35-37 semanas	03	20,00
>38 anos	06	40,00
Total	15	100,0%

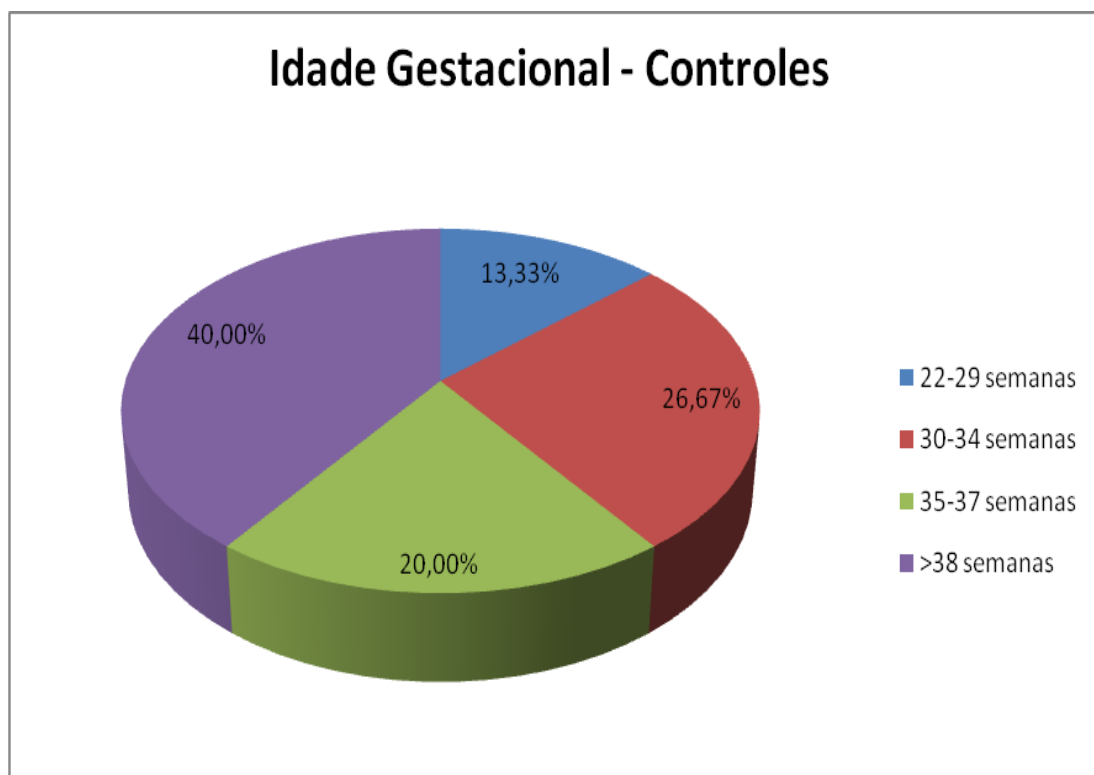


GRÁFICO 4 - Distribuição das pacientes por idade gestacional, em semanas, no grupo-controle

Na TAB. 7, as pacientes foram caracterizadas quanto à paridade materna, distribuídas de acordo com o grupo.

TABELA 7

Caracterização das pacientes quanto à paridade materna, por grupo

Característica	Grupo	N	Mediana	Min-Máx	Desvio-padrão
Paridade	Casos	27	1,0	01-05	0,98
	Controles	15	1,0	01-04	1,14

Os grupos de gestantes hipertensas e normotensas foram comparados quanto aos parâmetros capazes de interferir nos níveis séricos da proteína C reativa, para garantir homogeneidade entre os grupos (TAB. 8).

TABELA 8
 Comparação entre os grupos de casos e controles,
 conforme os parâmetros idade materna e idade gestacional

Variáveis	Caso	Controle	Total	p
Idade materna (anos)	24,3±8,15	28,3 ±7,7	25,7 ±8,1	0,121
Idade gestacional (semanas)	34±4,3	34,8 ± 4,9	34,3 ± 4,5	0,602

Na TAB. 9, as pacientes foram caracterizadas quanto aos níveis pressóricos, considerando-se a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), em milímetros de mercúrio (mmHg), distribuídas de acordo com o grupo.

TABELA 9
 Caracterização das pacientes quanto à pressão arterial, em mmHg, por grupo

Característica	Grupo	N	Média	Mediana	Amplitude	Desvio-padrão
PAS	Casos	27	165,3	170,0	140-200	16,64
	Controles	15	112,0	1,10	100-130	8,62
PAD	Casos	27	107,0	110,0,0	90-140	10,31
	Controles	15	72,3	70	60-90	9,42
PAM	Casos	27	126,4	126,70	106,7-160	10,59
	Controles	15	85,5	86,70	73,3-103,3	8,22

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média.

4.2 Métodos

4.2.1 Coleta do material

Todo o material selecionado foi avaliado pela aluna, sendo que as amostras foram colhidas pela mesma observadora, autora deste trabalho, com o mesmo rigor em relação a todas as gestantes.

Foi realizada busca ativa de pacientes a partir de visitas frequentes à Maternidade. As pacientes foram então selecionadas, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Em todos os casos a idade gestacional foi determinada pela data da última menstruação e confirmada por ultrassonografia realizada previamente à 20ª semana de gestação. Nos casos em que houve discordância, as idades gestacionais foram calculadas pela primeira ultrassonografia.

As pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, caracterizadas conforme critérios de inclusão e exclusão, receberam todo o tratamento clínico sem qualquer interferência da pesquisa em curso. Elas foram submetidas à propedêutica laboratorial de rotina para o diagnóstico e classificação da pré-eclâmpsia segundo protocolo da Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG.

Para a dosagem da proteína C reativa ultrasensível foram colhidos aproximadamente 5 mL de sangue venoso de cada paciente incluída no estudo, em tubo sem anticoagulante. A separação do plasma por centrifugação foi realizada imediatamente após cada coleta e o sangue centrifugado pelo período de 15 minutos, empregando-se a velocidade de 4.000 rotações por minuto (400.000 G), a 4°C. O plasma separado foi armazenado em *freezer* a -80°C no próprio serviço (Laboratório de Medicina Fetal da Maternidade UFMG – 4º andar do Hospital das Clínicas), para posterior dosagem da proteína.

4.2.2 Dosagem da proteína C reativa

Após a coleta de todas as amostras, incluindo casos e controles, todo o material foi encaminhado ao Laboratório para dosagem da proteína C reativa, pelo método ultrassensível.

As dosagens foram realizadas no Laboratório Humberto Abrão e a técnica utilizada foi a imunoturbidimetria.

As despesas foram custeadas pelo Departamento de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.2.3 Método estatístico

As informações necessárias para a análise estatística proposta foram consolidadas em um banco de dados do programa Microsoft Office Excel 2007 (APÊNDICE B).

Para testar a hipótese de que os parâmetros de gravidade (bioquímicos e clínicos) da pré-eclâmpsia e suas repercussões fetais tinham associação com os níveis plasmáticos maternos da proteína C reativa ultrassensível, foi realizada análise comparativa entre o grupo de caso e o controle. O *test-t* de médias foi empregado para comparação dos grupos quanto a: idade materna, valores medidos da pressão arterial e dosagem de PRC ultrassensível. A relação entre as variáveis pressão arterial, proteinúria, contagem sérica de plaquetas e nível plasmático de proteína C reativa dosada pelo método ultrassensível foi verificada com base na regressão dos mínimos quadrados e análise de variância. A adequação do modelo de regressão foi feita pelo teste de hipótese $H_0: \beta=0$, com o cálculo do intervalo de confiança (IC). Foi empregado o programa MINITAB Inc.®, versão 14, de 2005. O nível de significância aceitável para os testes de hipótese foi o valor $p<0,05$.

4.2.3.1 Cálculo amostral

Para a estimativa amostral, considerou-se poder do estudo de 80% (erro Beta de 20%) e erro Alfa de 5%. Foi utilizada a função *Statcalc* do programa EPI-INFO versão 6. Para o cálculo, foram utilizados os dados obtidos no trabalho de Cabral *et al.*²⁷. Considerou-se a frequência de PCR alterada em gestantes normotensas ($4/27 = 14,8\%$) e a frequência de PCR alterada em gestantes com pré-eclâmpsia ($21/27 = 77,78\%$), *odds ratio*: 20,1.

A equação usada para a comparação dos dois grupos foi *Fleiss*, presente em *Statistical Methods for rates and proportions*, Viley, 1987.

Utilizou-se a proporção de quatro casos para um controle, obtendo-se o número amostral mínimo de 27 casos para 07 controles.

4.4 Aspectos éticos

O estudo teve início após ter sido aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG, pelo Colegiado de Pós-graduação da Ginecologia e Obstetrícia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) – Parecer nº ETIC 463/07 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

5.1 Os grupos de estudo

Nos 27 casos do grupo de gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia compararam-se os níveis séricos da proteína C reativa método ultrasensível com a PAM, proteinúria de 24 horas e contagem sérica de plaquetas.

A análise descritiva das características do grupo de gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia de acordo com as variáveis PAM, proteinúria de 24 horas e contagem sérica de plaquetas foi exposta na TAB. 10.

TABELA 10

Análise descritiva do grupo de gestantes com pré-eclâmpsia,
de acordo com as variáveis pressão arterial média, proteinúria de 24 horas
e contagem sérica de plaquetas

Variáveis	n	Média	Amplitude	Mediana	Desvio-padrão
PAM (mmHg)	27	126,5	106,7–160,0	126,70	10,6
Proteinúria de 24 horas (g)	21	6,9	0,5 – 18, 8	4,73	6,8
Contagem de plaquetas/mil	14	225	87 – 389	208	83,2

PAM= pressão arterial média.

Nos 15 casos do grupo de gestantes normotensas, compararam-se os níveis séricos da proteína C reativa método ultrasensível com a PAM.

A análise descritiva dos valores pressóricos das gestantes normotensas está demonstrada na TAB. 11.

TABELA 11
Análise descritiva do grupo de casos de gestantes normotensas
de acordo com a variável pressão arterial média

Variável	Média	Amplitude	Mediana	Desvio-padrão
PAS	112,0	100 – 130	110,0	8,62
PAD	72,33	60 – 90	70,0	9,42
PAM	85,55	73,3 – 103,3	86,70	8,22

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média.

A comparação entre os níveis séricos da PCR-us entre os grupos de gestantes com pré-eclâmpsia e gestantes normotensas, utilizando-se teste não-paramétrico, não foi capaz de mostrar diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,462$) (TAB. 12).

TABELA 12
Comparação entre os níveis de proteína C reativa ultrasensível
nos grupos de gestantes normotensas e com pré-eclâmpsia

Grupo	N	Mediana
Gestantes normotensas	15	3,7
Gestantes com pré-eclâmpsia	27	4,6

N=42.

5.2 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e PAM no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia

O estudo de regressão (GRAF. 5) não foi capaz de mostrar correlação estatisticamente significativa entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e os valores da PAM no grupo de gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia ($p=0,09$).

A equação da regressão encontrada foi:

$$\text{PAM} = 130 - 0,529 \text{ PCR-US} \quad (1)$$

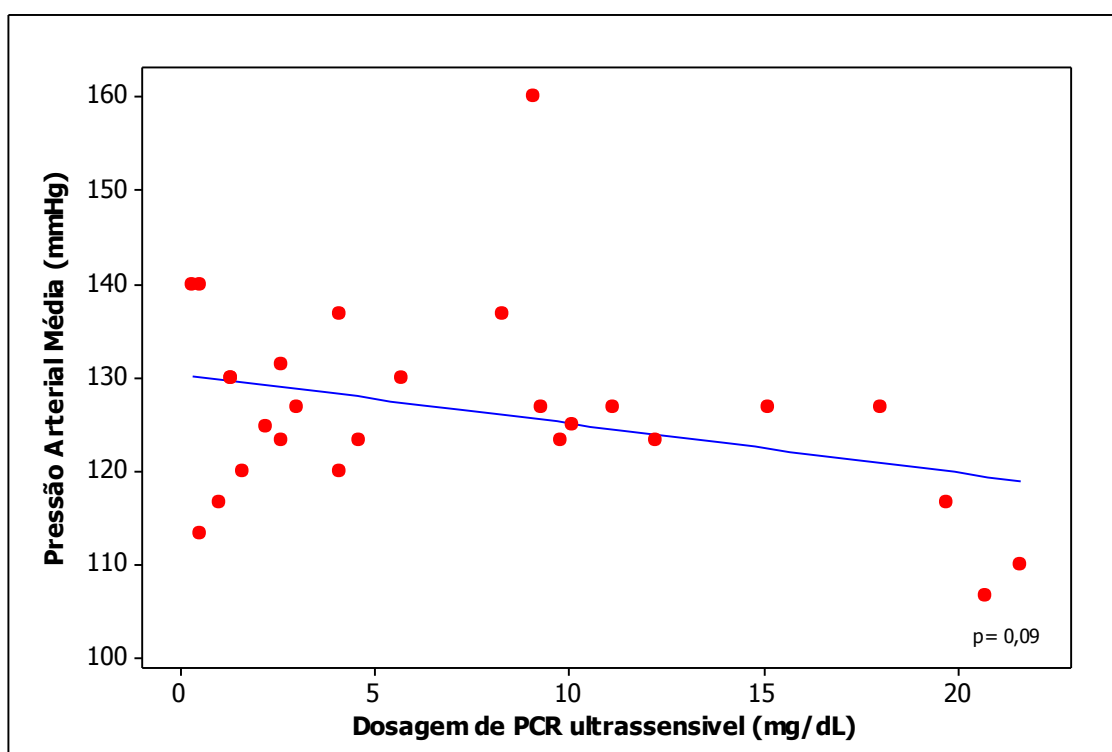


GRÁFICO 5 – Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e pressão arterial média no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.

5.3 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e PAM no grupo de gestantes normotensas

Pelo estudo de regressão (GRAF. 6) não se registrou correlação estatisticamente significativa entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e os valores da PAM no grupo de gestantes normotensas ($p=0,326$).

A equação encontrada foi:

$$\text{PAM} = 88,36 - 0,5805 \text{ PCR-US} \quad (2)$$

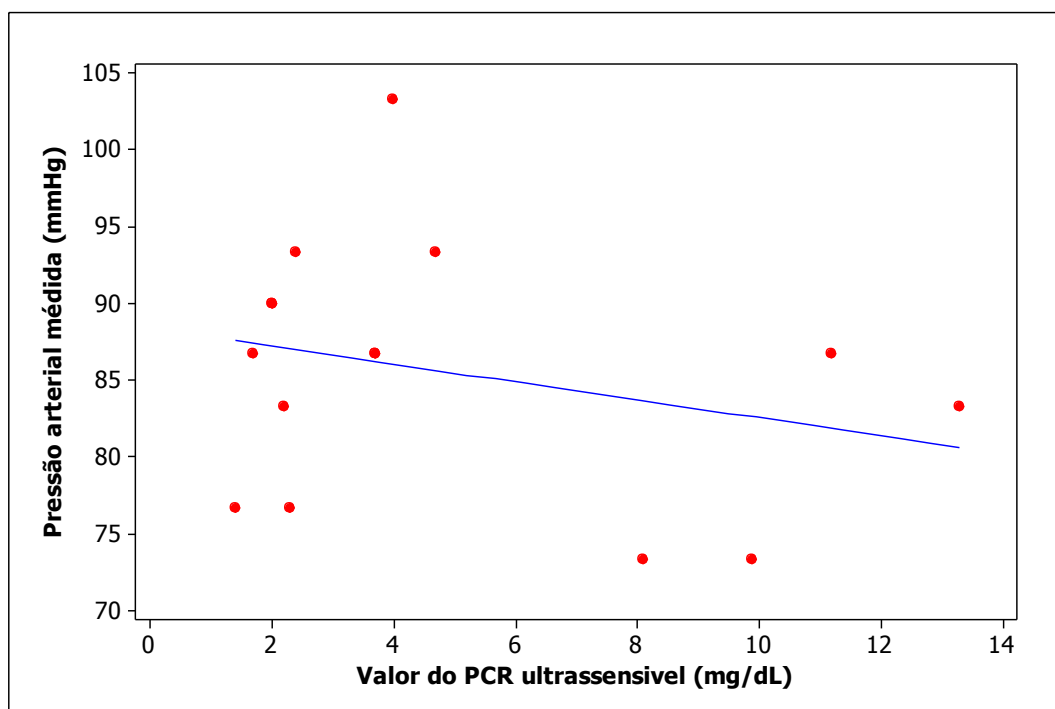


GRÁFICO 6 – Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e da pressão arterial média no grupo de gestantes normotensas.

5.4 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e PAM no grupo total

A correlação entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e os valores da PAM não foi estatisticamente significativa, conforme o estudo de regressão (GRAF. 7) ($p=0,749$).

A equação encontrada foi:

$$\text{PAM} = 110,6 + 0,1892 \text{ PCR-us} \quad (3)$$

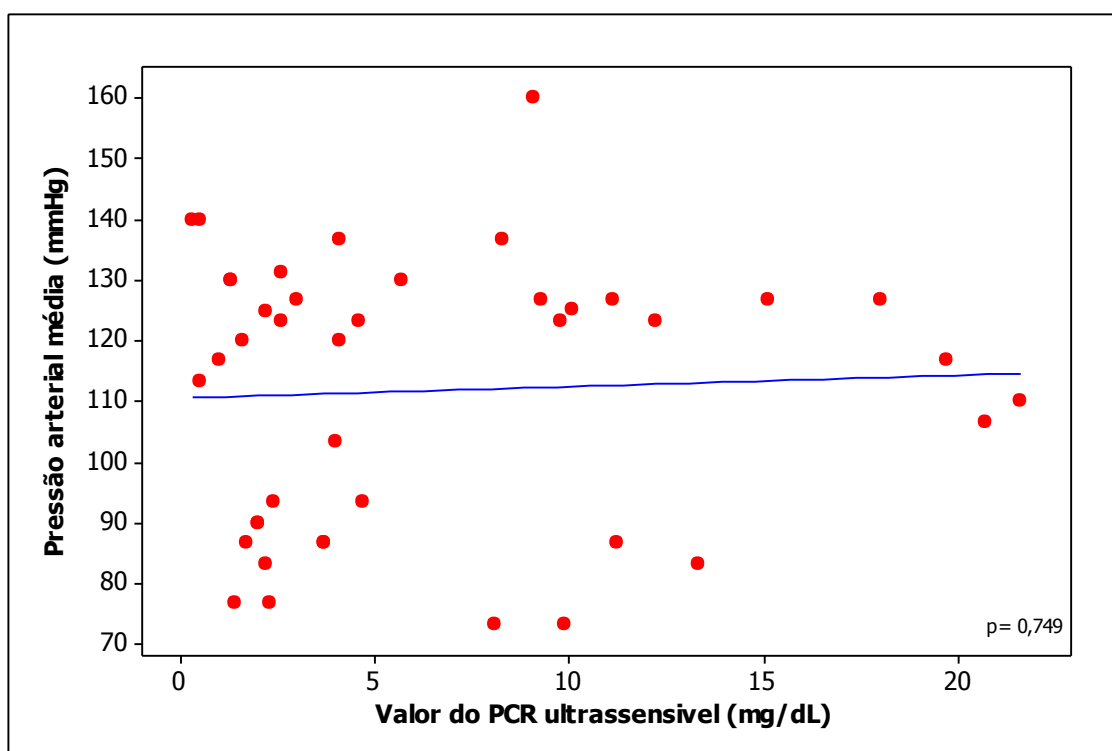


GRÁFICO 7 – Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e da pressão arterial média no grupo total.

5.5 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e proteinúria de 24 horas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia

O estudo de regressão (GRAF. 8) não foi capaz de mostrar correlação estatisticamente significativa entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e os valores da proteinúria de 24 horas ($p=0,66$).

A equação encontrada foi:

$$\text{Prot 24h (g)} = 7,767 - 0,145 \text{ PCR-us} \quad (4)$$

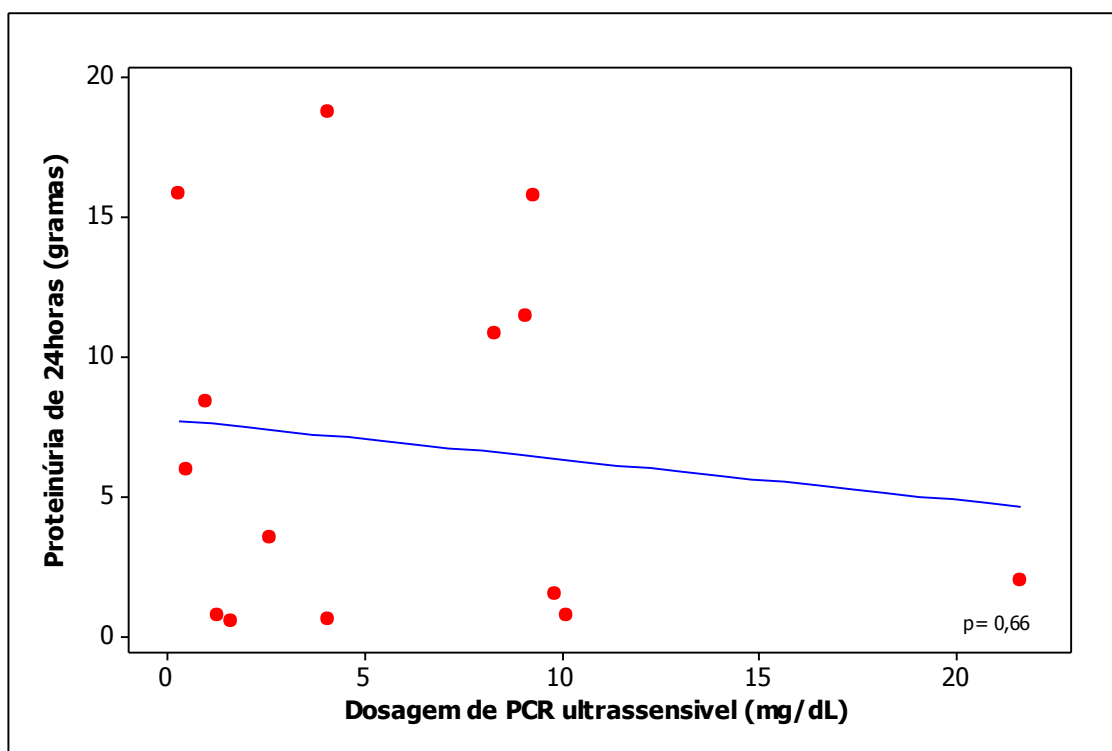


GRÁFICO 8 – Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e proteinúria de 24 horas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.

5.6 Comparação entre os níveis séricos de PCR-us e contagem sérica de plaquetas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia

Não se apurou, pelo estudo de regressão (GRAF. 9), correlação estatisticamente significativa entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e a contagem sérica de plaquetas ($p=0,29$).

A equação encontrada foi:

$$\text{Plaquetas} = 200383 + 2880 \text{ PCR US} \quad (5)$$

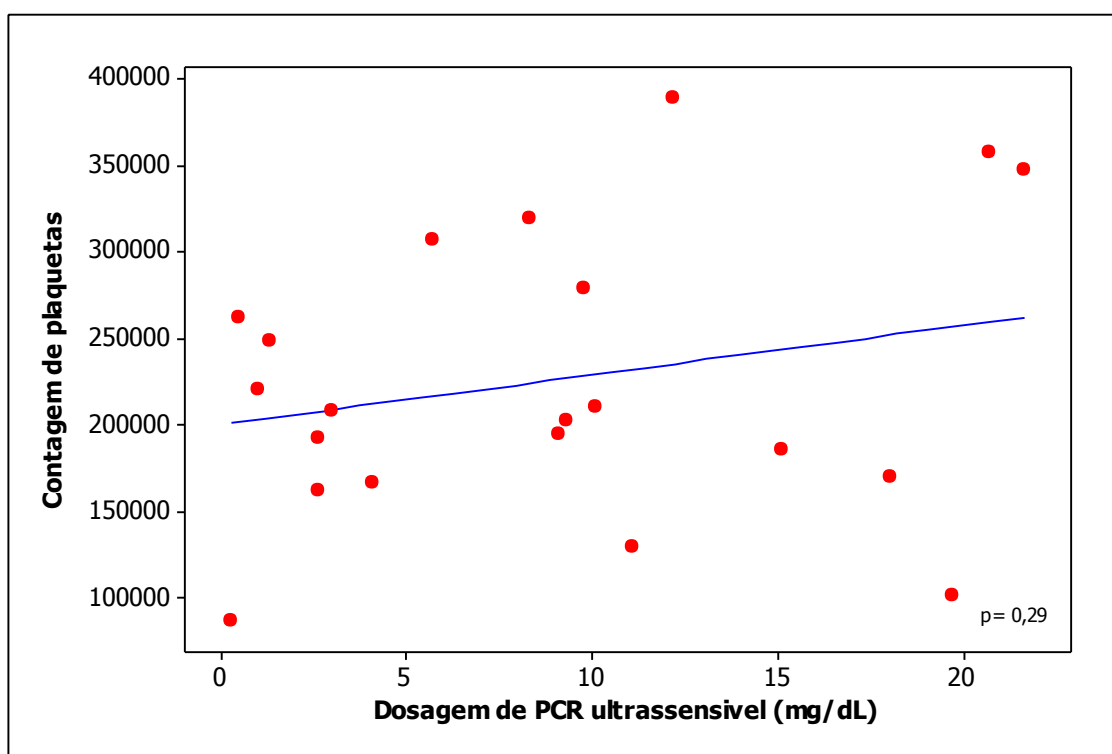


GRÁFICO 9 – Correlação entre o valor da proteína C reativa ultrasensível e contagem de plaquetas no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia.

6 DISCUSSÃO

A pré-eclâmpsia permanece como uma das intercorrências obstétricas mais graves, com índices de morbimortalidade tanto materna quanto perinatal extremamente elevados. O estudo dos aspectos clínicos e epidemiológicos dessa doença vem passando por várias etapas evolutivas, desde um longo período da história da Medicina em que a doença era desconhecida passando depois a ser identificada por algumas de suas manifestações, sendo considerada apenas doença convulsiva da gravidez; vindo, posteriormente, a ser reconhecida como síndrome, mas nada se conhecia sobre sua etiologia, propedêutica e tratamento.

Hoje, muito já se conhece sobre pré-eclâmpsia, sua abordagem e terapêutica, mas ainda há muitos estudos sobre sua etiologia e fisiopatologia e não se sabe com precisão o ponto inicial da doença. Sabe-se que estão envolvidos diversos fatores genéticos, imunológicos, ambientais.

O tratamento e a abordagem das gestantes muitas vezes levam à interrupção da gestação, com consequências para o binômio materno-fetal, principalmente relacionados à prematuridade. Por isso, requer-se muita responsabilidade quando se realiza um diagnóstico de pré-eclâmpsia e quando a doença é classificada como leve ou grave, porque esse fato impõe a tomada de condutas decisivas que envolvem riscos para a vida materna e fetal, sendo muitas vezes em sentidos opostos.

O esclarecimento ao longo dos anos sobre a fisiopatologia dessa doença permitiu a descoberta e a realização de exames que muito auxiliam no correto diagnóstico e classificação da pré-eclâmpsia. A medida correta dos níveis pressóricos, os exames que avaliam lesão de órgãos-alvo - como proteinúria, dosagem de enzimas hepáticas e hematoscopia - e o reconhecimento de sintomas que precedem a lesão neurológica que culmina com crises convulsivas, como cefaleia e escotomas visuais, são dados confiáveis que sempre são considerados na abordagem correta das gestantes.

Um dos representativos problemas relacionados aos estudos clínicos, principalmente em se tratando de uma doença grave e muitas das vezes de evolução rápida, está na dificuldade de se estimar o número de casos necessários para sua realização. A obtenção de um número acima do necessário pode implicar a realização de exames em número excessivo que elevam o custo do estudo. A grande motivação, porém, para a realização desses estudos clínicos é poder lidar diretamente com as gestantes, nosso maior desafio. Poder acompanhar cada caso e saber de sua evolução traz grande satisfação para quem trabalha na clínica diária.

A busca por novos marcadores de pré-eclâmpsia, alguns com acentuada precocidade, e a determinação de marcadores de gravidade são permanentes, principalmente considerando-se que novos estudos estão sempre sendo realizados e novas descobertas sempre sendo feitas sobre a etiologia e fisiopatologia da doença.

O reconhecimento do papel da lesão endotelial na fisiopatologia da doença, envolvida em todas as suas manifestações, desde a má-placentação até as lesões de órgão-alvo (lesão renal, hepática, cardíaca e cerebral), foi um dos marcos iniciais para a melhor compreensão da doença³¹ e fez com que os estudos se focassem em marcadores de lesão endotelial.

As dosagens séricas de marcadores de ativação de células endoteliais, como fator de Von Willebrand, fibronectina, trombosmodulina e endotelina1, entre outros, estão elevadas em pacientes antes mesmo do surgimento da síndrome clínica, indicando que a lesão endotelial está envolvida muito mais na etiologia da doença do que como sua consequência¹⁴.

O endotélio ativado é um componente da resposta inflamatória sistêmica e expressa moléculas de adesão que levam à ancoragem dos leucócitos inflamatórios na parede vascular, ativando-os. Em contrapartida, os leucócitos ativados estimulam ainda mais a lesão endotelial^{13,19}.

A pré-eclâmpsia se desenvolve próximo do final da gestação a resposta inflamatória se torna exacerbada, causando descompensação de alguns sistemas maternos^{19,32}. Esse conceito tem implicações profundas na predição, rastreamento e tratamento da pré-eclâmpsia, por tornar difícil distinguir gestações normais das com pré-eclâmpsia, embora a reação inflamatória ocorra de forma mais intensa na pré-eclâmpsia^{13,18}.

Com os conceitos de lesão endotelial e de resposta inflamatória sistêmica, em 2007 surgiu a ideia da realização de estudos que pudessem relacionar a proteína C reativa ultrassensível com a pré-eclâmpsia. Acreditava-se que seriam obtidos resultados positivos, semelhantes ao que já haviam sido alcançados por outros autores^{18,27,30}. Também já havia estudos relacionando o uso da PCR como fator preditor de pré-eclâmpsia em fases iniciais da gestação^{29,31}.

A proteína C reativa ultrassensível já vinha sendo amplamente utilizada como principal determinante de fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, principalmente em pacientes com doença plurimetabólica^{23,24}. Então, podia-se acreditar que o mesmo ocorreria em pacientes com pré-eclâmpsia, visto que a fisiopatologia da doença cardiovascular e da pré-eclâmpsia compartilham vários caminhos em comum.

Neste trabalho escolheu-se a dosagem da proteína C reativa pelo método ultrassensível por se tratar de um marcador bioquímico de fácil determinação, com possibilidade de aplicabilidade clínica de rotina na abordagem das gestantes com suspeita de pré-eclâmpsia. No entanto, os resultados apresentados não demonstraram correlação positiva como descrito na literatura.

Os resultados do presente estudo não foram capazes de evidenciar correlação estatisticamente significativa entre os valores dos níveis séricos da PCR-us e os valores da PAM, tanto no grupo total quanto nos grupos de gestantes com pré-eclâmpsia e no grupo de gestantes normotensas. O mesmo ocorreu com a correlação entre os níveis séricos da PCR-us proteinúria de 24 horas e contagem de plaquetas.

A comparação entre os níveis séricos da PCR-us entre os grupos de gestantes com pré-eclâmpsia e gestantes normotensas também não ressaltou diferença estatisticamente significativa entre eles. Foi utilizado teste não-paramétrico, uma vez que os valores da PCR não têm distribuição normal.

Buscou-se, então, melhor compreensão dos resultados encontrados. Inicialmente, deve-se considerar que a pré-eclâmpsia não é condição distinta da gravidez, mas sim uma extensão exacerbada das alterações próprias da gestação. Em todas as gestações há uma resposta inflamatória que se intensifica no seu decorrer. Isto pode ser um fator que dificulta a utilização de um marcador inflamatório com critério diagnóstico e de gravidade da pré-eclâmpsia, por apresentar tênue limite de diferença entre gestações normais e gestações complicadas pela doença.

É provável que uma resposta inflamatória exacerbada em relação a gestações normais envolva diversos genes de vários componentes da resposta inflamatória. Essa associação já foi comprovada para o polimorfismo do gene do fator alfa de necrose tumoral¹⁹. Muito provavelmente outros genes estejam envolvidos, incluindo genes fetais, principalmente porque o estímulo inicial da doença está nas partículas de trofoblasto (tecido fetal)¹⁹. A interferência genética é um viés na análise e na comparação dos grupos e não foi considerada nesta pesquisa.

Vários fatores externos interferem nos níveis séricos da proteína C reativa. Por isso, foram empregados critérios rigorosos de exclusão (qualquer quadro inflamatório associado, de natureza infecciosa, autoimune ou doenças que cursam com lesão endotelial. Portanto, para evitar interferências, foram excluídas do trabalho gestantes com diagnóstico de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doença coronariana, cardiopatias em geral, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome do anticorpo antifosfolípide, qualquer quadro infeccioso, obesidade mórbida materna, gestante em trabalho de parto e rotura prematura de membranas. No entanto, não se excluíram gestantes tabagistas.

Apesar de terem sido excluídas gestantes com obesidade mórbida, não foram levados em consideração nem comparados os grupos de acordo com o índice de

massa corporal. Sabe-se que o tecido adiposo é produtor de interleucina, envolvida na regulação da produção da proteína C reativa²⁹.

Na metodologia do estudo, fez-se análise retrospectiva de todas as etapas, na tentativa de buscar algum viés ou interferência negativa ou confirmar as etapas para poder validar o trabalho.

O cálculo amostral foi refeito utilizando-se os dados obtidos no trabalho de Cabral *et al.*²⁶, confirmando-se que o número de amostras estava adequado, pois o mínimo necessário era de 27 gestantes com pré-eclâmpsia para cada sete gestantes normotensas, proporção de 4:1.

Todos os casos e controles foram selecionados pela mesma observadora (autora do estudo), com os mesmos critérios de rigor para inclusão e exclusão, tentando com isto reduzir a interferência.

Todas as amostras foram colhidas e devidamente armazenadas conforme recomendação do laboratório, também pela mesma observadora. O *freezer* onde foram armazenadas as amostras permanece com temperatura constante. Não há prazo máximo para armazenamento das amostras que seja capaz de interferir nos níveis da proteína C reativa.

Realizou-se uma segunda dosagem de algumas das amostras já utilizadas, em laboratório diferente, para conferência, e os valores obtidos foram os mesmos.

Sabe-se que todas as gestações envolvem uma resposta inflamatória sistêmica - que ocorre de forma mais exacerbada nas gestantes que desenvolvem pré-eclâmpsia - que é mais representativa quanto mais avança a gravidez. Portanto, é fundamental que os dois grupos de comparação sejam homogêneos entre si, o que se verificou nesta investigação. A análise comparativa evidenciou grupos homogêneos.

Selecionou-se um número de pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia e atendidas na Maternidade Risoleta Tolentino Neves, cuja dosagem da proteína C

reativa foi realizada imediatamente após a coleta, sem que se procedesse ao congelamento. O objetivo foi afastar a possibilidade de que o armazenamento pudesse interferir na dosagem realizada. Os resultados atingidos foram semelhantes e não se incluíram na pesquisa.

Como a pré-eclâmpsia não apresenta uma causa única, é pouco provável que apenas um simples teste seja totalmente eficaz para predizê-la e diagnosticá-la. Nenhum marcador de resposta inflamatória até hoje se mostrou melhor do que outro, devido à variação na resposta inflamatória de cada gestante¹⁹.

Existem vários caminhos que convergem para a via final de resposta inflamatória sistêmica exacerbada. Então, é improvável que um simples teste ou simples tratamento ou uma única medida profilática se mostre isoladamente eficaz. Diferentes medidas devem ser aplicadas em diferentes subgrupos¹⁹.

Significativos foram os avanços dos estudos da pré-eclâmpsia, sua etiologia, fisiopatologia e manifestação clínica nas últimas décadas. No entanto, muito ainda se tem para esclarecer.

É importante ressaltar a necessidade de investigações mais detalhadas que busquem relação mais consistente da pré-eclâmpsia com a resposta inflamatória sistêmica, o que tornará possível a consolidação de novos marcadores de diagnóstico e de gravidade ou mesmo de predição da doença, contribuindo sobremaneira para a abordagem clínica dessa doença. Novos estudos, focando as variações genéticas individuais, devem ser realizados para melhor esclarecimento da sua fisiopatologia.

Por fim, repetindo Albert Einstein: “A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original”. A expectativa é de que este trabalho fortaleça a necessidade da continuidade de novos estudos envolvendo a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, lesão endotelial e resposta inflamatória sistêmica.

7 CONCLUSÕES

- No presente estudo não se confirmou a existência de associação entre os níveis séricos maternos da proteína C reativa ultrasensível e a ocorrência de pré-eclâmpsia.
- Não houve associação entre a gravidade da doença e a concentração plasmática da proteína C reativa ultrasensível na circulação materna.

REFERÊNCIAS

1. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta* 2002; 23:359-372.
2. Chesley LC. Hypertensive disorders of Pregnancy. New York: Apleton Century Crofts, 1978.
3. Deveci K, Sogut E, Evliyaghu O, Duras N. Pregnancy-associated plasma protein A and C-reactive protein levels in preeclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J Obst Gynecol Res* 2009; 35(1):94-98.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of the New York Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 2000; 183:1-2.
5. Roberts JM, Gammil HS. Preeclampsia: Recent insights. *Hypertension* 2005; 46:1243-1249.
6. Nicolaides KH, Papaglorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S. Second trimester uterine artery doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:78-88.
7. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obst Gynecol Annual* 1979; 177-191.
8. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. Placental bed vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 161:1200-1204.
9. Sibai B, El-Nazer A, Gonzalez RA. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obst Gynecol* 1986; 155:1011-1016.
10. Rajmakers MTM, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: Rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 2004; 44:374-380.
11. Myers J, Mires G, Macleod M, Baker P. In preeclampsia, the circulation factors capable of altering *in vitro* endothelial function precede clinical disease. *Hypertension* 2005; 45:258-263.
12. Khan F, Belch JJF, Macleod M, Mires G. Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops. *Hypertension* 2005; 46:1123-1128.
13. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response: A review. *Placenta* 2003; 24(Suppl A).

14. Poston L. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Pharmacological Reports* 2006; 58(Suppl):69-74.
15. Granger JP, Alexander BT, Leinas MT, Bennett AW, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38(Pt2):718-722.
16. Garcia RG, Celedón J, Laguado JS, Alarcón MA, Luengas C, Silva F, *et al.* Raised C reactive protein and impaired flow mediated vasodilatation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertension* 2007; 20:98-103.
17. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immun* 1997; 37:240-249.
18. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, Park YW, Kim YH. Maternal serum highly sensitive c reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Obst Gynecol* 2007; 98:105-109.
19. Redman CWG, Sargent IL, Sacks GP. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1999; 180:499-506.
20. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz book of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. Elsevier Saunders; 2006: p 903-981.
21. Lolekha PH, Chittama A, Roberts WL, Sritara P, Cheepudome S, Suriyanwongpaisal P. Comparative study of two automated high-sensitivity C reactive protein methods in large population. *Clin Biochem* 2005; 38(1):31-5.
22. Shiesh SC, Chou TC, Linx Z, Kao PC. Determination of c reactive protein with an ultra-sensitivity immunochemiluminometric assay. *J Immun Met* 2006; 311:87-95.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
24. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003; 107:391-397.
25. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.

26. Bautista LE, Lopez P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertension* 2001; 19:857-861.
27. Cabral ACV, Lázaro JF, Vitral ZNR. Concentração sérica materna da proteína C reativa em gestações complicadas pela pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obst* 2002; 24:9-13.
28. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaise KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Br J Obst Gynecol* 2002; 109 (3): 297-301.
29. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum c-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Obst Gynecol* 2004; 17:154-160.
30. Girolami A, Nicolina U, Plebani M, Milani M, Nanhornque KN, Stella A, *et al.* C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(3):330-337.
31. Van Wijk IJ, Oudejans CBM, Blankenstein MA, Go ATJJ, Van Vugt JMG, Tjoa ML. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003; 59:29-37.
32. Arngrímsson R, Roberts JM, Ness RB, Gammil HS, Snaedal S, Powers RW, *et al.* C-reactive protein is elevated 30 years after eclamptic pregnancy. *Hypertension* 2008; 51:1499-1505.

Estes não foram citados:

32. Lyall F, Greer I. The vascular endothelium in normal pregnancy and preeclampsia. *Rev Reprod* 1996; 1:107-116.
33. Schiess IB. Inflammatory response in preeclampsia. *Mol Asp Medicine* 2007; 28:210-219.

APÊNDICES E ANEXO

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Apêndice B – Banco de dados

Anexo A – Parecer ético