

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA**

**JULIANA EUGÊNIO DE SOUZA**

**Avaliação da dimetil arginina assimétrica plasmática e da Dilatação  
fluxo-mediada da Artéria Braquial em gestantes com fatores de  
risco para o desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia**

**Belo Horizonte  
2016**

**Juliana Eugênio de Souza**

**Avaliação da dimetil arginina assimétrica plasmática e da Dilatação  
fluxo-mediada da Artéria Braquial em gestantes com fatores de  
risco para o desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia**

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

Área de concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral

Coorientadora: Prof Dra. Eura Martins Lage

**Belo Horizonte**

**Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**

**2016**

S729a Souza, Juliana Eugênio de.  
Avaliação da dimetil arginina assimétrica plasmática e da Dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial em gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento as pré-eclâmpsia [manuscrito]: subtítulo. / Juliana Eugênio de Souza. - - Belo Horizonte: 2016.  
77f.: il.  
Orientador (a): Antônio Carlos Vieira Cabral.  
Coorientador (a): Eura Martins Lage.  
Área de concentração: Perinatologia.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Pré-Eclâmpsia. 2. Arginina. 3. Dilatação. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Cabral, Antônio Carlos Vieira. II. Lage, Eura MArtins. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NI M · WO 215



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

UFMG

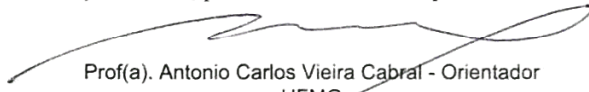
## FOLHA DE APROVAÇÃO


**Avaliação dos níveis séricos de dimetil arginina assimétrica (ADMA) e da dilatação fluxo-mediada (DFM) da artéria braquial em gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de pré eclâmpsia**

**JULIANA EUGÊNIO DE SOUZA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 30 de março de 2016, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cabral - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Eura Martins Lage  
UFMG

  
Prof(a). Luci Maria Sant Ana Dusse  
UFMG

  
Prof(a). Patrícia Gonçalves Teixeira  
UFMG

Belo Horizonte, 30 de março de 2016.

## AGRADECIMENTOS

A elaboração desse trabalho não teria sido possível sem o empenho de diversas pessoas. Gostaria de expressar toda a minha gratidão a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que essa tarefa se tornasse realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos, em especial:

Ao Prof. **Antônio Carlos Vieira Cabral**, em primeiro lugar, pela orientação e pela transmissão de experiências, pela criação e solidificação de saberes;

Ao Prof. **Henrique Vitor Leite**, pelos conhecimentos transmitidos e pela disponibilidade irrestrita;

À Prof. **Alamanda Kfoury Pereira**, pela amabilidade e colaboração prestada sempre que solicitada;

À Prof. **Eura Martins Lage**, que, desde a graduação, contribui para a minha formação acadêmica e profissional;

À Prof. **Patrícia Gonçalves Teixeira**, agradeço a gentileza e a disponibilidade que me dispensou sempre que a procurei;

À Prof. **Luci Maria Sant'Ana Dusse**, agradeço a colaboração e ajuda na realização dos testes ELISA;

A todos obrigada por permitirem a concretização dessa dissertação.

*“Não é na ciência que está a felicidade,  
mas na aquisição da ciência”.*

**Edgar Allan Poe, 1809-1849**

## RESUMO

Pré-Eclâmpsia é uma causa importante de morbimortalidade materna e fetal. Embora não tenha sua fisiopatologia esclarecida, a disfunção endotelial sistêmica é uma das características principais dessa síndrome. O objetivo do nosso estudo é avaliar alguns dos marcadores de disfunção endotelial, a dimetil arginina assimétrica e o teste da dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial, em um grupo de gestantes com fatores de risco para desenvolvimento desta complicação e verificar se há correlação entre os valores da dimetil arginina assimétrica com as características demográficas avaliadas. A amostra foi selecionada no Serviço de pré-natal do ambulatório Jenny Faria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com gestantes que se apresentaram no ambulatório e que possuíam algum fator de risco para desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia. Para dosagem dos níveis séricos de dimetil arginina assimétrica, foi utilizado o teste ADMA-ELISA (DLD Diagnostika GmbH®). Do total de 48 pacientes avaliadas, 12 (25%) desenvolveram Pré-Eclâmpsia e 36 (75%) permaneceram normotensas. No grupo das pacientes com Pré-Eclâmpsia, a dosagem mediana da dimetil arginina assimétrica obtida foi de 0,422 e a média da dilatação foi de 25,43%  $\pm$  11,70%. Das pacientes que se mantiveram normotensas ao longo da gestação, a mediana da dimetil arginina assimétrica encontrada foi de 0,583 e a média da dilatação obtida foi de 15,91%  $\pm$  8,09. Não houve diferença significativa entre os níveis séricos de dimetil arginina assimétrica entre os grupos avaliados (p valor 0,082) mas houve diferença significativa entre as medidas da dilatação fluxo-mediada (p valor 0,004). Apenas houve correlação significativa entre os níveis séricos de dimetil arginina assimétrica e a idade gestacional em que o parto ocorreu (-0,687; p 0,014). Estes achados se referem a dosagem entre as idades gestacional de 16 a 29 semanas, provavelmente inadequadas para verificar este componente fisiopatológico da Pré-Eclâmpsia.

**Palavras chave:** Pré-Eclâmpsia; Dimetil arginina assimétrica; Dilatação fluxo-mediada.

## ABSTRACT

Pre-eclampsia is a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Although it has not been clarified its pathophysiology, systemic endothelial dysfunction is one of the main characteristics of this syndrome. The objective of our study were to assess some of the markers of endothelial dysfunction, the asymmetric dimethylarginine serum levels and the test of flow-mediated dilation of the brachial artery, in a group of pregnant women with risk factors for development of this complication and to check for correlation between asymmetric dimethylarginine values with the evaluated demographic characteristics. The sample was selected in the prenatal service Jenny Faria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais with pregnant women who presented in the clinic and who possessed a risk factor for development of Pre-Eclampsia. For determination of serum levels of asymmetric dimethylarginine, it was used the ADMA-ELISA (DLD Diagnostika GMBH®). Of the 48 patients evaluated, 12 (25%) developed Pre-Eclampsia and 36 (75%) remained normotensive. In the group of patients with Pre-Eclampsia, the median level of asymmetric dimethylarginine obtained was 0.422 and the average expansion was  $25.43\% \pm 11.70\%$ . Of the patients who remained normotensive throughout gestation, the median level of asymmetric dimethylarginine was found to be 0.583 and the average obtained dilatation was  $15.91\% \pm 8.09$ . There was no significant difference between the serum levels of asymmetric dimethylarginine among the groups (p value 0,082) but there was significant difference between the measurements of flow-mediated dilatation (p value 0,004). Only there was a significant correlation between asymmetric dimethylarginine serum levels and gestational age at which the birth occurred (-0.687; p 0.014). These findings refer to dosing between gestational age 16-29 weeks probably inadequate to verify this pathophysiological component of Pre-Eclampsia.

**Keywords:** Pre-Eclampsia; Asymmetric dimethylarginine; Flow-mediated dilation



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1	Critérios diagnósticos de Pré-Eclâmpsia ACOG, 2013.....	17
FIGURA 1	Invasão trofoblásticas das artérias uterinas espiraladas na gestação normal e naquelas que evoluem com Pré-Eclâmpsia.....	21
FIGURA 2	Síntese de ADMA a partir de resíduos de arginina metilada de proteínas pela arginina metiltransferase proteína (PRMT), e o seu metabolismo em citrulina por ação da dimetil arginina dimetilaminotransferase I e II (DDAH I e II).....	27
FIGURA 3	Diagrama sobre o manejo da Pré-Eclâmpsia.....	37
FIGURA 4	Desenho esquemático sobre a avaliação da dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial.....	46
GRÁFICO 1	Comparação da mediana dos níveis séricos de dimetil arginina assimétrica (ADMA), do grupo das gestantes normotensas com o grupo das gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia.....	50
GRÁFICO 2	Comparação da mediana da dilatação fluxo-mediada do grupo das gestantes normotensas com o grupo das gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia.....	51

## LISTA DE TABELAS

1	Comparação entre as características das gestações complicadas por Pré-Eclâmpsia e gestações cujas pacientes se mantiveram normotensas.....	49
2	Comparação entre as dosagens de ADMA e medidas da dilatação fluxo-mediada nas gestações complicadas por Pré-Eclâmpsia e gestações cujas pacientes se mantiveram normotensas.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADMA	Dimetil Arginina Assimétrica
CIUR	Crescimento Intrauterino Restrito
DDAH	Dimetil-Arginina Dimetil-Aminotransferase
DFM	Dilatação Fluxo-Mediada
DPP	Descolamento Útero Placentário
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
HC	Hospital das Clínicas
HELLP	<i>Hemoysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets Count</i>
Hg	Mercúrio
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular
ICSI	Injeção Citoplasmática de Espermatozóides
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kg	Quilogramas
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
M	Metro
MM	Milímetros
NHBPEP	<i>Report on High Blood Pressure in Pregnancy</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
ON	Óxido Nítrico
ONOO	Peroxínitritos
PAM	Pressão Arterial Média
PIGF	Fator de Crescimento Placentário
PLGF	Fator de Crescimento Placentário
sFlt-1	Fator Solúvel <i>Fms-Like Tyrosine Kinase-1</i>
TGFb1	Fator Transformador de Crescimento Derivado da Vesícula Seminal
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

*VCAM-1*

Molécula de Adesão Vascular

*VEGF*

Fator de Crescimento Endotelial

WHO

*World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Definição de Pré-Eclâmpsia</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Diagnóstico de Pré-Eclâmpsia</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Prevalência de Pré-Eclâmpsia</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Fatores de risco para Pré-Eclâmpsia</b> .....	<b>17</b>
<b>2.5</b>	<b>Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia</b> .....	<b>17</b>
2.5.1	Invasão trofoblástica anormal.....	18
2.5.2	Placentação e teoria imunológica.....	21
2.5.3	Inflamação e disfunção endotelial.....	23
<b>2.6</b>	<b>Desfechos materno e fetal</b> .....	<b>27</b>
<b>2.7</b>	<b>Métodos de predição</b> .....	<b>28</b>
2.7.1	Doppler artérias uterinas.....	28
2.7.2	Marcadores inflamatórios.....	29
2.7.3	Dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial.....	30
<b>2.8</b>	<b>Prevenção</b> .....	<b>31</b>
2.8.1	Prevenção primária.....	32
2.8.2	Prevenção secundária.....	32
<b>2.9</b>	<b>Manejo da Pré-Eclâmpsia</b> .....	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Pacientes</b> .....	<b>38</b>
<b>4.2</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>Métodos</b> .....	<b>39</b>
4.3.1	Dosagem de dimetil arginina assimétrica (ADMA).....	40

4.3.1.1	<i>Princípios do teste ADMA ELISA (DLD Diagnostika GMBH®)</i> .....	41
4.3.1.2	<i>Coleta e armazenamento de amostras</i> .....	41
4.3.1.3	<i>Realização do teste ADMA ELISA (DLD Diagnostika GMBH®)</i> .....	42
4.3.1.4	<i>Procedimento</i> .....	43
4.3.1.5	<i>Cálculos</i> .....	44
4.3.2	Realização da medida da dilatação fluxo-mediada (FMD) da Artéria Braquial.....	44
4.3.2.1	<i>Princípios do teste da dilatação fluxo-mediada (DFM) da Artéria Braquial</i>	44
4.3.2.2	<i>Procedimento</i> .....	44
4.3.2.3	<i>Cálculos</i> .....	46
4.4	<b>Metodologia estatística</b> .....	46
5	<b>RESULTADOS</b> .....	48
5.1	<b>Grupo de estudo</b> .....	48
5.2	<b>Avaliação da dosagem da ADMA (dimetil arginina assimétrica)</b> .....	50
5.3	<b>Avaliação da dilatação fluxo-mediada (DFM) da Artéria Braquial</b> .....	51
5.4	<b>Correlação entre as características (idade, IMC, paridade, PAM, DFM) das pacientes e os níveis séricos de ADMA no grupo que desenvolveu Pré-Eclâmpsia</b> .....	53
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	54
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	60
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	61
	<b>ANEXOS</b> .....	75

## 1 INTRODUÇÃO

A Pré-Eclâmpsia é caracterizada pelo aumento dos níveis pressóricos após 20 semanas de gestação, juntamente com a presença de proteinúria, embora não seja totalmente dependente dessa para o diagnóstico (ACOG, 2013; NHBP, 2000). Ela apresenta uma prevalência que varia de 5 a 8% das gestações (SCHROEDER; ACOG, 2002). A Pré-Eclâmpsia está relacionada a desfechos adversos, tanto fetais (prematuridade e suas complicações, crescimento intrauterino restrito etc), quanto maternos (Eclampsia, insuficiência renal, descolamento prematuro de placenta, entre outros), e é uma das principais causas de mortalidade materna em todo mundo (SAY *et al.*, 2014).

Apesar do grande impacto da doença na saúde perinatal, sua etiologia não está esclarecida. Uma remodelação superficial ou mesmo ausente das artérias uterinas pelo tecido trofoblástico está implicada na origem da doença (ROBERTS; COOPER, 2001). Um ponto em comum entre as teorias que surgiram para esclarecer sua fisiopatologia é a disfunção endotelial resultante (CHAOUAT *et al.*, 2003). A disfunção endotelial permite que a maioria dos aspectos clínicos presentes nessa síndrome sejam explicados por um único processo: a hipertensão por perda do controle do tônus vascular, o edema pelo aumento da permeabilidade vascular e ativação dos fatores de coagulação pela expressão de fatores pró-coagulantes pelo endotélio lesado (REDMAN; SACKS; SARGENT, 1999).

Um dos grandes desafios na Pré-Eclâmpsia é conseguir identificar corretamente quais as pacientes irão desenvolver a síndrome, se beneficiando de um pré-natal adequado e do uso de medicamentos que possam interferir em sua evolução. Entre os métodos de predição mais estudados, está o doppler das artérias uterinas, em que a presença de incisura protodiastólica em ambas artérias e elevados valores de impedância após 22 semanas de gestação caracterizam um fluxo uterino anormal, com risco substancial de complicações, como a própria Pré-Eclâmpsia, mas também restrição do crescimento intrauterino e parto pré-termo (HERNANDEZ-ANDRADE *et*

*al.*, 2002; LEES *et al.*, 2001). Porém, quando realizado na população em geral, de baixo risco para Pré-Eclâmpsia, esse método apresentou baixa capacidade de predição (MYATT *et al.*, 2012a).

Devido ao papel bem estabelecido da disfunção endotelial nessa síndrome, diversos estudos procuram encontrar métodos preditivos nos elementos que a caracterizam. O óxido nítrico (ON) é um potente vasodilatador, com implicações nas modificações cardiovasculares fisiológicas da gravidez (WILLIAMS *et al.*, 1997). Qualquer fenômeno que gere uma hipoperfusão tecidual estimula a produção e liberação de ON pelo endotélio saudável, diminuindo o tônus vascular, com aumento da perfusão sanguínea, em tentativa de reverter a isquemia tecidual. Logo, pode-se supor que desarranjos na atividade do óxido nítrico na gestação gerem repercussões negativas, como a Pré-Eclâmpsia (SANDRIM *et al.*, 2008). A dimetil arginina assimétrica (ADMA) é um inibidor endógeno da óxido nítrico sintase (NOS), competindo pelo mesmo substrato, a L-arginina. Diversos estudos encontraram níveis elevados de ADMA em pacientes com Pré-Eclâmpsia (ALACAM *et al.*, 2011; DEMIR *et al.*, 2012; HOLDEN *et al.*, 1998; PETTERSSON; HEDNER; MILSOM, 1998).

Para avaliação clínica da função endotelial, tem-se o teste de Dilatação fluxo-mediada (DFM) da Artéria Braquial, uma avaliação ultrassonográfica da capacidade de dilatação arterial em relação a um estresse hipoxêmico. Observa-se que, no endotélio lesado, a quantidade de ON liberada frente a esse estresse não é capaz de provocar a vasodilatação esperada. Brandão (2012), em tese de doutorado, demonstrou que, analisando os valores de DFM no segundo trimestre de gestação, as pacientes de alto risco para desenvolver Pré-Eclâmpsia apresentavam valores significativamente menores, predizendo tanto os casos precoce (quando a síndrome se manifesta antes de 34 semanas) quanto tardios.

Savidou, em 2003, descreveu um estudo em que gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia apresentaram menores dilatações da Artéria Braquial e maiores



concentrações de ADMA, quando comparadas às gestantes com evolução normal da gravidez. No grupo das pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia, houve uma relação significativa e inversamente proporcional entre os níveis de ADMA e a DFM (SAVVIDOU *et al.*, 2003).

Tendo como ponto de partida o papel do endotélio na fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia e como foco o impacto positivo que a correta identificação de pacientes em risco de desenvolver Pré-Eclâmpsia teria, a motivação do estudo foi avaliar marcadores de disfunção endotelial em pacientes em risco de desenvolver Pré-Eclâmpsia e, com isso, no futuro, possibilitar o desenvolvimento de métodos preditivos visando reduzir a morbimortalidade materna e fetal. O presente estudo é a continuidade de tantos trabalhos desenvolvidos pelo programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher na tentativa de elucidar possíveis mecanismos envolvidos na Pré-Eclâmpsia, a doença das teorias.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Definição de Pré-Eclâmpsia

Pré-Eclâmpsia é uma desordem multissistêmica, exclusiva da gravidez, de etiologia desconhecida, que normalmente ocorre após 20 semanas de gestação (nos casos das doenças trofoblásticas, como mola hidatiforme, pode acontecer antes mesmo desse período). É caracterizada por uma resposta vascular anormal à placentação associada ao aumento da resistência vascular, ao aumento da agregação plaquetária e da ativação dos fatores de coagulação e à disfunção endotelial (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005).

### 2.2 Diagnóstico de Pré-Eclâmpsia

As manifestações clínicas são a elevação dos níveis pressóricos e a presença de proteinúria. A hipertensão arterial é definida por uma pressão sistólica de, pelo menos, 140 mm Hg, ou por uma pressão diastólica de, pelo menos, 90 mm Hg, medidas em duas ocasiões diferentes, com intervalo de 4 a 6 horas, em pacientes normotensas antes de 20 semanas. A proteinúria é definida como a excreção urinária de, no mínimo, 300 mg em uma amostra coletada em 24 horas. Não sendo possível obter uma amostra urinária de 24 horas, pode-se usar uma amostra isolada da relação proteína/creatinina urinária, sendo preciso o resultado superior a 0.3 mg/dL para o diagnóstico de Pré-Eclâmpsia ou quando o resultado da proteinúria de fita for  $\geq 1+$  (ACOG, 2013). Estudos mostram que há pouca correlação entre esses dois últimos métodos de determinação da proteinúria com a amostra urinária de 24 horas, sendo recomendado, então, a amostra de 24 horas para o diagnóstico sempre que possível (BEJJANI *et al.*, 2015; GANGARAM *et al.*, 2005).

Nas pacientes previamente hipertensas, o diagnóstico de Pré-Eclâmpsia se mostra um desafio. Deve ser suspeitado quando as pacientes previamente hipertensas e

bem controladas apresentam um súbito aumento nos níveis pressóricos. Em relação à proteinúria, ela pode surgir após 20 semanas em pacientes que tinham proteinúria negativa no início da gestação ou, naquelas pacientes que exibem proteinúria desde o início da gravidez, quando há um súbito aumento dela. No passado, foi utilizado como critério para Pré-Eclâmpsia a elevação de 30 mm Hg na pressão sistólica e 15 mm Hg na pressão diastólica, mesmo se os valores estivessem abaixo de 140/90 mm Hg. Esse critério não é mais utilizado, visto que essas pacientes não apresentaram maior propabilidade de eventos adversos, assim como a presença de edema também foi um critério abandonado por ser um achado também encontrado em gestações normais (LEVINE *et al.*, 2000; NHBP, 2000; NORTH; TAYLOR; SCHELLENBERG, 1999).

Esses critérios para o diagnóstico de Pré-Eclâmpsia, hipertensão arterial e proteinúria, são adequados para a maioria dos casos. Porém, em 10 - 20% das pacientes, elas podem estar ausentes (SIBAI, 2004). Na ausência de proteinúria, a Pré-Eclâmpsia é diagnosticada quando ocorre em associação com trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas, insuficiência renal, edema pulmonar ou surgimento de distúrbios visuais (ACOG, 2013).

A Pré-Eclâmpsia é uma das desordens hipertensivas da gravidez. É preciso distingui-la das outras formas, a hipertensão arterial crônica, Pré-Eclâmpsia sobreposta a Hipertensão arterial crônica e Hipertensão gestacional. Hipertensão arterial crônica é definida quando a hipertensão arterial está presente antes da concepção ou quando seu diagnóstico é feito em uma idade gestacional menor que 20 semanas. Hipertensão gestacional acontece em mulheres que apresentam elevação dos níveis pressóricos detectados pela primeira vez após a primeira metade da gravidez, mas não apresentam proteinúria nem os sintomas sistêmicos apresentados acima. E quando a Pré-Eclâmpsia acontece em mulheres que eram hipertensas crônicas, então se caracteriza o quadro de Pré-Eclâmpsia sobreposta a Hipertensão crônica (NHBP, 2000; ACOG, 2013).

**QUADRO 1.**  
**Critérios diagnósticos de Pré-Eclâmpsia**

<b>Pressão arterial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistólica maior ou igual a 140 mm Hg ou diastólica maior ou igual a 90 mm Hg em duas ocasiões diferentes, separadas por, no mínimo, 4 horas após 20 semanas de gestação em uma mulher previamente normotensa</li> <li>• Sistólica maior ou igual a 160 mm Hg ou diastólica maior ou igual a 90 mm Hg, a hipertensão pode ser confirmada com um intervalo menor (minutos) para otimizar o início</li> </ul>
<b>E</b>	
<b>Proteinúria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior ou igual a 300 mg em urina coletada por 24 horas (ou esse valor ajustado ao tempo coletado)</li> <li>• Razão proteinúria/ creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL</li> <li>• Proteinúria de fita de 1+ (usada apenas se métodos quantitativos estão indisponíveis)</li> </ul>
<b>Ou na ausência de proteinúria, surgimento de hipertensão com</b>	
<b>Trombocitopenia</b>	• Contagem de plaquetas menor que 100.000/ microlitro
<b>Insuficiência renal</b>	• Creatinina sérica maior que 1.1 mg/dL ou dobrar os valores de creatinina sérica na ausência de doença renal
<b>Insuficiência hepática</b>	• Elevação das transaminases
<b>Edema Pulmonar</b>	
<b>Sintomas cerebrais ou visuais</b>	

Fonte: ACOG, 2013, p. 1125. (Tradução do autor).

### **2.3 Prevalência de Pré-Eclâmpsia**

A Pré-Eclâmpsia afeta entre 3 a 6% das gestações (ROBERTS; COOPER, 2001; YODER; THORNBURG; BISOGNANO, 2009). Um estudo colaborativo da Organização Mundial da Saúde com centros médicos espalhados em 29 países ao redor do globo, mostrou que há grande variação geográfica, sendo que a taxa global foi de 2.16%, com a prevalência variando de 0,20% no Vietnã contra 6.71% na Mongólia (ABALOS *et al.*, 2014).

## 2.4 Fatores de risco para Pré-Eclâmpsia

Os fatores predisponentes podem ser genéticos, ambientais ou comportamentais. Entre eles podemos citar história pregressa de Pré-Eclâmpsia, Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, tabagismo, sobrepeso e obesidade, extremos de idade materna, raça negra, nuliparidade, pacientes que fizeram uso de tratamento de fertilização, gestação múltipla, anomalias congênitas fetais (BILANO *et al.*, 2014; LISONKOVA; JOSEPH, 2013; PARÉ *et al.*, 2014), estresse psicológico (YU *et al.*, 2013), entre outros.

## 2.5 Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia

Como dito anteriormente, a Pré-Eclâmpsia é uma patologia exclusiva da gravidez. Sua ocorrência está relacionada à presença da placenta, e, até a presente data, o único tratamento definitivo é a sua remoção (BERZAN; DOYLE; BROWN, 2014; NHBP, 2000). A partir dessa constatação, muitas teorias sobre a fisiopatologia dessa síndrome surgiram. Mas, ainda, nenhuma conseguiu, plenamente, explicar sua ocorrência.

### 2.5.1 Invasão trofoblástica anormal

Page, em 1939, publicou um artigo científico no qual descreve uma teoria em que a placenta, não sendo capaz de obter uma circulação sanguínea que atenda às suas demandas, liberaria uma “substância vasopressora placentária” que, ao elevar os níveis pressóricos maternos, aumentaria o fluxo sanguíneo uterino. Essa “substância” seria produzida pelos tecidos coriônicos em resposta à uma isquemia relativa. Para sustentar essa hipótese, o autor citou que os casos de Pré-Eclâmpsia são mais comuns no terceiro trimestre da gestação, quando a demanda fetal seria maior e os casos de Pré-Eclâmpsia que surgem durante o parto. As contrações

uterinas prejudicariam a circulação sanguínea no útero, surgindo regiões de infarto que liberariam a “substância vasopressora” em resposta. Citou, também, que nos casos de doença trofoblástica, a Pré-Eclâmpsia é mais comum quando o útero atinge a cicatriz umbilical, sugerindo um estágio de maior demanda (PAGE, 1939).

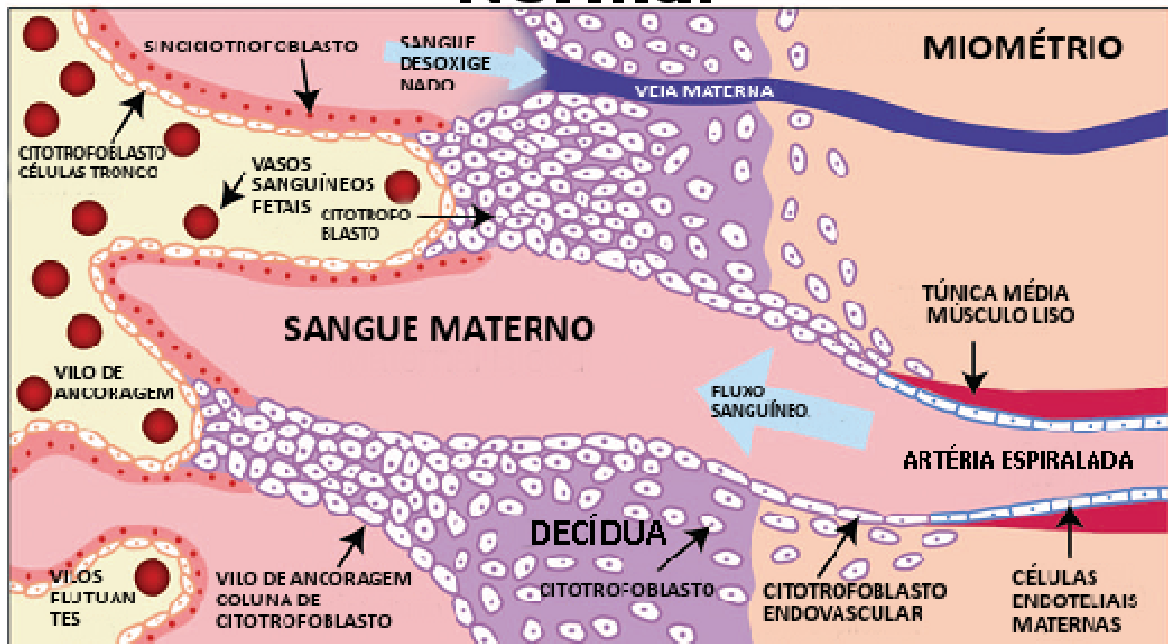
Pijnenborg descreveu a invasão trofoblástica fisiológica das artérias espiraladas ocorrendo em duas fases. A primeira acontece no começo da gestação, logo após a fecundação, atingindo apenas o compartimento decidual das artérias espiraladas, seguida por uma pausa de 6 a 8 semanas. Ao final do primeiro trimestre (14<sup>a</sup> a 16<sup>a</sup> semana), acontece a segunda onda de invasão trofoblástica, atingindo  $\frac{1}{3}$  da parede uterina, e envolve a troca da camada muscular dos vasos por células trofoblásticas e material amorfo. As artérias espiraladas não mais possuem mecanismos neuromotores para controle do tônus (PIJNENBORG *et al.*, 1980; PIJNENBORG *et al.*, 1983). Portanto, em uma gestação com evolução normal, o diâmetro do lúmen das artérias espiraladas está aumentado e suas paredes são remodeladas visando promover uma circulação útero-placentária de baixa resistência.

No início da década de 70, Brosens conduziu um estudo anátomo-patológico comparativo de 400 placentas de pacientes normotensas e 58 de pacientes que tinham desenvolvido Pré-Eclâmpsia. Foi observado que nas gestações de evolução normal, as alterações fisiológicas descritas por Pijnenborg (1980, 1983) das artérias espiraladas se estendem por todo miométrio, enquanto nas gestações complicadas por pré eclâmpsia, essas alterações estavam presentes apenas na porção decidual delas, implicando o papel de uma placentação ruim na patogênese da Pré-Eclâmpsia (BROSENS; ROBERTSON; DIXON, 1972). Esse achado, de que uma remodelação inadequada ou ausente das artérias espiraladas está presente nas pacientes que desenvolvem Pré-Eclâmpsia, tornou-se o ponto de partida para muitas das teorias sobre sua patogênese (FIG. 1) (PIJNENBORG, 1996; ROBERTS; COOPER, 2001).

Porém, uma placentação inadequada não deve ser admitida como a causa da Pré-Eclâmpsia, e sim como um fator predisponente importante (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005). Outras comorbidades, como o crescimento intrauterino restrito (CIUR), apresentam a mesma modificação das artérias espiraladas (KHONG *et al.*, 1986).

Pensando a Pré-Eclâmpsia como uma morbidade cuja fisiopatologia pode ser dividida em duas fases, uma delas sendo a invasão trofoblástica inadequada das artérias uterinas espiraladas, diversas teorias surgiram para tentar explicar esse segundo componente na origem da doença. Há, basicamente, duas escolas de pensamento sobre a patologia da Pré-Eclâmpsia, a imunológica e a vascular (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005). Embora, à primeira vista, essas escolas possam ser vistas como opostas, na realidade, elas são complementares, visto que muitas das citocinas secretadas têm ação vascular e ação sobre fatores de coagulação (CHAOUAT *et al.*, 2003).

## Normal



## Pré-Eclâmpsia

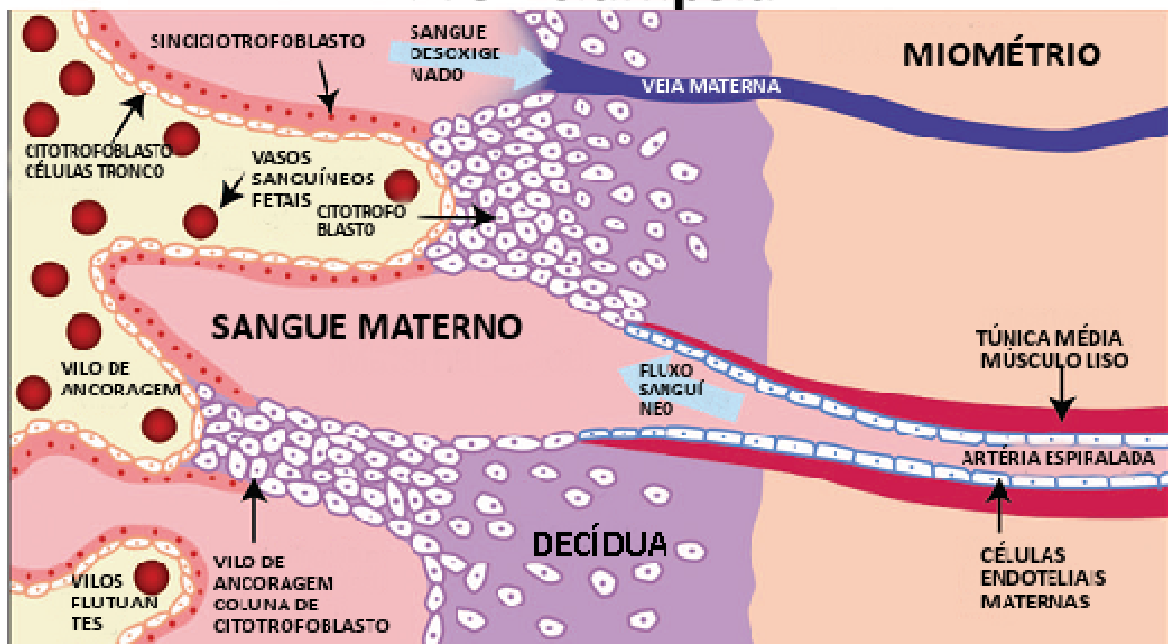


FIGURA 1 - Invasão trofoblásticas das artérias uterinas espiraladas na gestação normal e naquelas que evoluem com Pré-Eclâmpsia

Fonte: POWE, C.E.; LEVINE, R.J.; KARUMANCHI, S.A., 2011, p. 24.

(Tradução do autor).



### 2.5.2 Placentação e teoria imunológica

O grupo dos imunologistas entende a Pré-Eclâmpsia como uma síndrome desencadeada a partir de uma resposta aloimune materna ao tecido fetal (paterno). Os estudos que mostram que uma menor exposição ao espermatozóide do parceiro aumenta o risco de Pré-Eclâmpsia corroboram essa hipótese. Wang e colaboradores demonstraram que o risco de Pré-Eclâmpsia é três vezes maior em mulheres que engravidaram via injeção citoplasmática de espermatozóides (ICSI) obtidos cirurgicamente de homens com azoospermia do que em mulheres que engravidaram por meio de fertilização in vitro ou mesmo ICSI cujos espermatozóides foram obtidos através de masturbação (WANG *et al.*, 2002). Também foi observado que práticas sexuais com o uso de preservativos (KLONOFF-COHEN *et al.*, 1989) e o menor tempo de coabitação com o parceiro antes da concepção aumentam esse risco (ROBILLARD *et al.*, 1994).

Da mesma forma, uma longa exposição ao espermatozóide do parceiro funciona como um fator de proteção contra a Pré-Eclâmpsia, e essa proteção é perdida quando ocorre uma troca de parceiro (DEKKER, 1996; DEKKER; SIBAI, 1999; ROBILLARD *et al.*, 1994; TUBBERGEN *et al.*, 1999). Mesmo aquelas pacientes que evoluem com aborto e subseqüentemente engravidam do mesmo parceiro apresentam uma proteção parcial em relação a essa síndrome (SAFTLAS; LEVINE; KLEBANOFF, 2003). Diante disso, a concepção da Pré-Eclâmpsia como uma "doença da primeira gravidez" (CHESLEY, 2000), concepção essa que prevaleceu até o século passado, deu espaço ao conceito de primipartenidade (ROBILLARD; DEKKER; HULSEY, 1999). Até a presente data, os eventos relacionados a primipaternidade são melhor explicados por teorias imunogenéticas (ROBILLARD, 1999). O fato da Pré-Eclâmpsia ter sido reconhecida durante tanto tempo como uma comorbidade associada apenas à "primeira gravidez", sugere a existência de um mecanismo supressor pós parto, portanto, indicando a etiologia imune, já que apenas o sistema imune e o sistema nervoso central possuem mecanismos de memória (CHAUOAT *et al.*, 2003).

O depósito de sêmen no trato genital feminino provoca uma resposta semelhante a cascata inflamatória clássica. O *fator transformador de crescimento derivado da vesícula seminal* (TGFb1) é o principal fator desencadeante dessa resposta e tem sido implicado como fundamental na indução da tolerância ou hiporresponsividade aos antígenos paternos, ao favorecer uma resposta imune tipo 2. A inibição da resposta imune tipo 1 contra o conceito, que expressa antígenos paternos, parece ser fundamental para a correta placentação (ROBERTSON; BROMFIELD; TREMELLEN, 2003; ROBERTSON *et al.*, 2002). Nesse sentido, a influência da duração da coabitação com um novo parceiro pode ser interpretada como uma habituação imunológica aos antígenos paternos (KOELMAN *et al.*, 2000).

A decídua da gestante difere do endométrio do período não gravídico pela intensa infiltração leucocitária, sendo que, no início da gestação, os linfócitos predominantes são as células do tipo Natural Killer (NK), que circundam o trofoblasto e produzem citocinas que atuam na angiogênese e na estabilidade vascular, como o fator de crescimento endotelial (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF). Esse padrão predomina até a metade da gravidez, quando as células Natural Killer começam a desaparecer, período que coincide com o final da placentação humana, indicando o papel dessas células na invasão trofoblástica das artérias espiraladas (KING *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2001).

Uma regulação anormal das células NK via linfócitos T (que estão implicados na imunomodulação frente a exposição regular e repetitiva ao esperma), levaria ou a uma desorganização da angiogênese placentária ou a uma ativação de via citotóxica via IL-12 e IL-18, interleucinas relacionadas ao aborto ou e a Pré-Eclâmpsia (CHAOUAT *et al.*, 2003; DEKKER; ROBILLARD, 2007; DEKKER; SIBAI, 1999; MOFFETT-KING, 2002). Outra teoria é sobre a hiperativação das células NK e linfócitos T levando a um estresse oxidativo local, aglutinando as duas principais correntes da fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia (SANTOSO *et al.*, 2002).

### 2.5.3 Inflamação e disfunção endotelial

A outra vertente de pensamento sobre a etiologia da Pré-Eclâmpsia, a entende como uma lesão vascular generalizada causada por um estresse oxidativo proveniente de isquemias e reperfusões do leito placentário (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005). Hipertensão e proteinúria, manifestações características da Pré-Eclâmpsia, colocam o endotélio como alvo central dessa síndrome. A hipertensão, nesse caso, é caracterizada pelo aumento da resistência vascular periférica e por baixa complacência arterial, enquanto a proteinúria provém da lesão renal conhecida como endoteliose glomerular (POWE; LEVINE; KARUMANCHI, 2011).

Disfunção endotelial é a característica mais marcante da Pré-Eclâmpsia (ROBERTS *et al.*, 1989). Essa disfunção endotelial é sistêmica, e não apenas restrita ao leito placentário, sendo responsável por algumas de suas manifestações mais graves. Quando acomete o fígado, a paciente se apresenta com dor abdominal, náuseas e vômitos e elevação das enzimas hepáticas. Ao anátomo patológico, encontra-se deposição de fibrina nos espaços porta e, em casos extremos, áreas de hemorragia e necrose (ROLFES; ISHAK, 1986). Se, além da elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia e hemólise estiverem presentes, o quadro passa a caracterizar a Síndrome HELLP (WEINSTEIN, 1982), condição associada a elevada mortalidade e morbidade materna, como edema pulmonar e coagulopatia intravascular disseminada, e fetal, como crescimento intrauterino restrito. As complicações materno-fetais são dependentes da idade gestacional em que o quadro se desenvolve (ABRAMOVICI *et al.*, 1999; AUDIBERT *et al.*, 1996; SIBAI *et al.*, 1993). O acometimento do endotélio cerebral pode desencadear convulsões, caracterizando a ocorrência de Eclampsia (SIBAI, 2005).

Diversos estudos identificaram que um desequilíbrio entre agentes pró e anti angiogênicos seria um componente fundamental na patogênese da Pré-Eclâmpsia. A disfunção endotelial causa uma diminuição na produção e na atividade dos

agentes vasodilatadores, como a prostaciclina e o óxido nítrico, o que levaria a uma redução do fluxo sanguíneo útero-placentário, com trombose das artérias espiraladas e infarto placentário (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005). Mills e colaboradores descreveram, em um estudo multicêntrico prospectivo, que, além de apresentar uma razão tromboxano/prostaciclina elevada, níveis diminuídos de prostaciclina antecederam a elevação dos níveis de tromboxano naquelas pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia (MILLS *et al.*, 1999).

Outros estudos abordam o papel do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e do fator de crescimento placentário (PIGF), por serem essenciais à angiogênese embrionária. Em gestações normais, os níveis desses fatores aumentam consideravelmente entre o primeiro e terceiro trimestre. Em contraste, níveis menores do que o esperado para a idade gestacional são encontrados em pacientes que posteriormente desenvolvem Pré-Eclâmpsia (TIDWELL *et al.*, 2001). Maynard e colaboradores demonstraram que níveis do antagonista do VEGF e PIGF, o fator antiangiogênico solúvel fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), estavam aumentados na Pré-Eclâmpsia e que sua concentração sérica diminuía após o parto. A infusão de sFlt-1 em camundongos induziu hipertensão, proteinúria e endoteliose glomerular (MAYNARD *et al.*, 2003). Tendo como base esse estudo, Ahmad confirmou que os níveis de sFlt-1 estavam aumentados nas placentas de mulheres com Pré-Eclâmpsia, o que poderia explicar a vasculatura placentária deficiente observada nesses casos (AHMAD; AHMED, 2004).

Outro potente vasodilatador é o óxido nítrico (ON), com implicações nas modificações cardiovasculares fisiológicas da gravidez, como a queda da resistência vascular na primeira metade da gestação (WILLIAMS *et al.*, 1997). É produzido quando a L-arginina é convertida em L-citrulina, reação catalizada pela óxido nítrico sintase (NOS). Qualquer fenômeno que gere uma hipoperfusão tecidual estimula a produção e liberação de ON pelo endotélio saudável, diminuindo o tônus vascular, com aumento da perfusão sanguínea, em tentativa de reverter a isquemia tecidual. Em uma gestação normal, ocorre uma elevação dos níveis séricos de óxido nítrico pelo aumento da atividade da fração endotelial dessa enzima (óxido nítrico sintase

endotelial, eNOS), estimulada, principalmente, pelo estrogênio (CHANG; ZHANG, 2008). Além do componente endotelial, o óxido nítrico gerado por nervos parassimpáticos perivasculares também contribui para o incremento na perfusão útero-placentária (TODA *et al.*, 1994; TODA; TODA ;OKAMURA, 2013). Além da propriedade vasodilatadora, o ON inibe processos envolvidos nas vasculopatias, incluindo a adesão de leucócitos, a agregação plaquetária e a proliferação de células de músculo liso na intima dos vasos. Entretanto, em situações de alto estresse oxidativo, a ação do óxido nítrico é ambivalente, pois ele pode reagir com superóxidos, formando peroxínitros (ONOO-), o que amplifica a disfunção endotelial (PECHÁNOVÁ; SIMKO, 2007). Logo, pode-se supor que desarranjos na atividade do óxido nítrico na gestação gerem repercussões negativas, como a Pré-Eclâmpsia (SANDRIM, 2008).

A dimetil arginina assimétrica (ADMA) é um inibidor endógeno da NOS, que compete pelo mesmo substrato, a L-arginina. É produzida a partir de resíduos de arginina metilada de proteínas, é metabolizada pela enzima dimetil arginina dimetilaminotransferase (DDAH) e excretada na urina. Outro análogo da arginina metilada, também com capacidade de inibir a NOS, é a N-mono metil L-arginina (L-NMMA). Entretanto, as concentrações plasmáticas da ADMA são 10 vezes maiores que as de NMMA, portanto a ADMA é considerado como tendo maior ação biológica e, por isso, é o alvo das pesquisas. Associação entre níveis aumentados de ADMA e vários fatores de risco cardiovasculares, como hipercolesterolemia, Diabetes e Hipertensão arterial, já foram descritos (ABBASI *et al.*, 2001; BÖGER *et al.*, 1998; SURDACKI *et al.*, 1999). A ADMA possui um papel importante na regulação do tônus vascular ao atuar como um inibidor endógeno da NOS. Ao inibir a síntese de óxido nítrico, a ADMA reduz a complacência vascular, aumenta sua resistência e limita o fluxo sanguíneo. Além disso, é capaz de promover a atereogênese ao se opor aos efeitos vasoprotetores do NO. Elevações na concentração de ADMA aceleram a progressão da aterosclerose e aumentam o risco cardiovascular (COOKE, 2000, 2004).

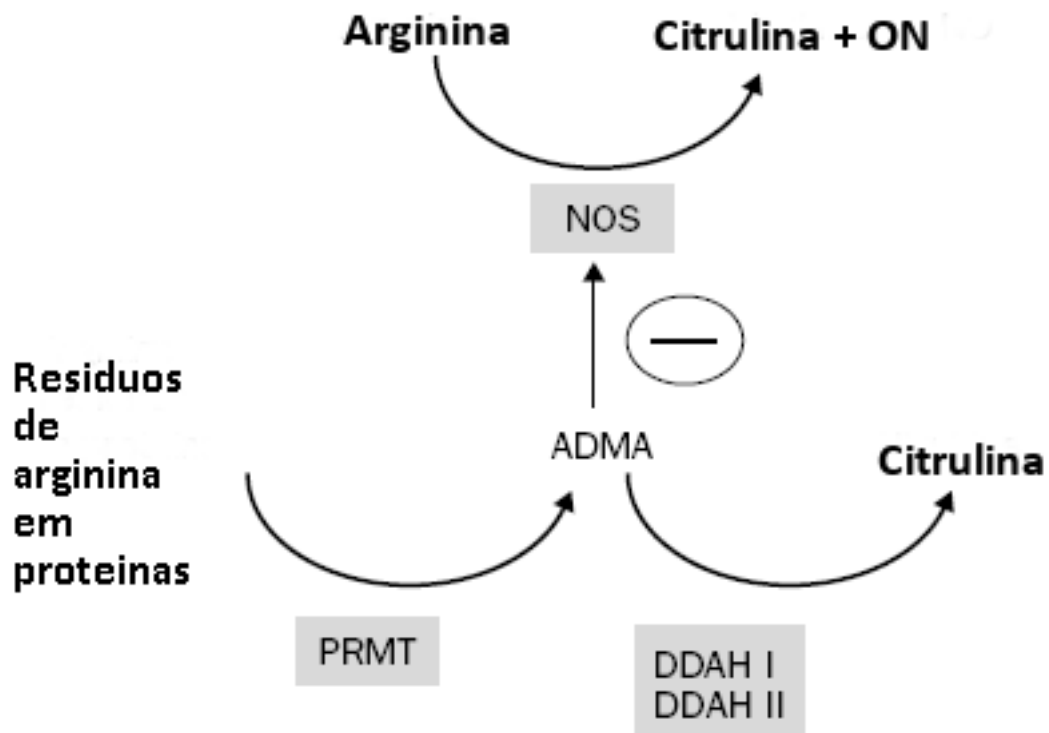


FIGURA 2 - Síntese de ADMA a partir de resíduos de arginina metilada de proteínas pela arginina metiltransferase proteína (PRMT), e o seu metabolismo em citrulina por ação da dimetil arginina dimetilaminotransferase I e II (DDAH I e II).

Fonte: NICOLAIDES, 2004, p. 1515. (Tradução do autor).

Fickling, em 1993, descreveu que os níveis de ADMA estavam aumentados em gestantes com Pré-Eclâmpsia quando comparado às gestantes normotensas ou com Hipertensão gestacional, sugerindo que os fatores endógenos inibidores do óxido nítrico poderiam ter um papel importante na fisiologia da Pré-Eclâmpsia (FICKLING *et al.*, 1993). Posteriormente, diversos estudos encontraram níveis elevados de ADMA em pacientes com Pré-Eclâmpsia (ALACAM *et al.*, 2011; DEMIR *et al.*, 2012; HOLDEN *et al.*, 1998; PETTERSSON; HEDNER; MILSOM, 1998). O mecanismo pelo qual os níveis de ADMA estão aumentados na Pré-Eclâmpsia ainda é controverso, não se sabe ao certo se é pelo aumento da produção ou pela redução da atividade da enzima DDAH, responsável por sua metabolização (ANDERSSOHN *et al.*, 2012). Apesar de aparecer uma via de estudo promissora, o papel exato do óxido nítrico e suas disfunções na fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia ainda precisa ser melhor esclarecido, visto que em alguns estudos, os resultados foram discordantes

dos obtidos nos estudos citados acima (MAAS *et al.*, 2004; ORANGE *et al.*, 2003; SHAAMASH *et al.*, 2000).

A disfunção endotelial permite que a maioria dos aspectos clínicos presentes nessa síndrome sejam explicados por um único processo: a hipertensão por perda do controle do tônus vascular, o edema pelo aumento da permeabilidade vascular e ativação dos fatores de coagulação pela expressão de fatores pró coagulantes pelo endotélio disfuncional (REDMAN; SACKS; SARGENT, 1999). Ainda não é claro se a Pré-Eclâmpsia é causada por lesões de isquemia e reperfusão da placenta ou por uma resposta inflamatória exacerbada ao trofoblasto que contém antígenos paternos, mas a disfunção endotelial é o fator comum presente na fisiopatologia da síndrome de ambas teorias.

## **2.6 Desfechos materno e fetal**

Vários são os desfechos adversos associados a Pré-Eclâmpsia, tanto maternos quanto fetais. Em relação a esse último, a elevação dos níveis pressóricos pode resultar em uma menor perfusão placentária, resultando em crescimento intrauterino restrito. Pode desencadear, também, trabalho de parto prematuro. Entre as complicações associadas à prematuridade, pode-se citar displasia broncopulmonar, retocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatia da prematuridade, hospitalização prolongada, sepse, entre outros (DULEY, 2009). Esses desfechos são tanto mais graves quanto menor for a idade gestacional em que a Pré-Eclâmpsia se desenvolve. Porém, um fato intrigante já observado é que recém nascidos vivos de mães com Pré-Eclâmpsia precoce, ou seja, antes de 34 semanas, tem uma mortalidade menor do que outros recém nascidos com a mesma idade gestacional cujas mães não tinham Pré-Eclâmpsia (LISONKOVA; JOSEPH, 2013).

Entre as complicações maternas, pode-se citar descolamento prematuro de placenta, coagulopatia intravascular disseminada, síndrome HELLP, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, Eclampsia, falência hepática, hemorragias, acidentes vasculares cerebrais, além de estar associada ao aumento da morbidade cardiovascular no futuro (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005). Além do grande impacto na morbidade, as síndromes hipertensivas durante a gravidez são a segunda causa de mortalidade materna no mundo, sendo, particularmente importante nos países do Caribe e América Latina, onde foram responsáveis por 22.1% das mortes (SAY *et al.*, 2014).

## **2.7 Métodos de predição**

Diante do exposto, fica claro que devem ser criadas ferramentas que possibilitem uma melhor abordagem dessa patologia. Um dos modelos propostos é a criação de métodos de predição eficazes em Pré-Eclâmpsia, identificando pacientes em alto risco de desenvolver a patologia e, com isso, possibilitando um acompanhamento pré-natal adequado. Porém, essa tarefa é um grande desafio, visto que, ao não se conhecer a fisiopatologia dessa síndrome, encontrar um método capaz de prevê-la é um exercício de paciência, com inúmeras tentativas, acertos e erros.

### **2.7.1 Doppler artérias uterinas**

Como dito anteriormente, a Pré-Eclâmpsia é uma síndrome dividida em duas fases, sendo a primeira delas uma placentação anormal, que leva a uma circulação útero-placentária deficiente que desencadeia uma resposta inflamatória exagerada com disfunção endotelial. Em diversos estudos, a análise do fluxo dos vasos útero-placentários demonstraram poder identificar pacientes que subsequentemente desenvolverão Pré-Eclâmpsia. A presença de incisura protodiastólica em ambas artérias uterinas e elevados valores de impedância após 22 semanas de gestação caracterizam um fluxo uterino anormal, com risco substancial de complicações,



como a própria Pré-Eclâmpsia, mas também restrição do crescimento intrauterino e parto prematuro (HERNANDEZ-ANDRADE *et al.*, 2002; LEES *et al.*, 2001). Valores aumentados de impedância ao fluxo na vasculatura uterina tem uma capacidade de predição maior nos casos de Pré-Eclâmpsia grave, em que as gestações foram interrompidas antes de 34 semanas (PAPAGEORGHIU; YU; NICOLAIDES, 2004; TOLEDO *et al.*, 2013). Porém, quando realizado na população em geral, de baixo risco para Pré- Eclâmpsia, esse método apresentou baixa capacidade de predição (MYATT *et al.*, 2012a).

### 2.7.2 Marcadores Inflamatórios e de angiogênese

Após a primeira fase de placentação anormal, a etapa seguinte é uma resposta inflamatória exacerbada, e uma das correntes de estudo de modelos de predição em Pré-Eclâmpsia foca na identificação de marcadores inflamatórios ou de angiogênese que possam antever o desenvolvimento dessa síndrome. Um exemplo são as moléculas de adesão vascular (VCAM-1) e intercelular (ICAM-1), que são expressas pelo endotélio disfuncional e mediam a adesão de leucócitos a ele. Níveis aumentados dessas moléculas foram descritos em pacientes com Pré-Eclâmpsia (HANISCH *et al.*, 2004; KRAUSS, *et al.*, 1997; LYALL *et al.*, 1994), sugerindo que essas moléculas possam ter algum papel na predição dessa síndrome. Teixeira, em 2013, em um estudo com 74 gestantes de alto risco para o desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia, demonstrou que os marcadores fator de crescimento placentário (PLGF), fator solúvel fms-like tirosina quinase 1 (sFlt-1) e a razão sFlt-1/ PGLF medidos no segundo trimestre, foram capazes de prever efetivamente a ocorrência da síndrome (TEIXEIRA *et al.*, 2013).

Speer, em 2008, observou que as pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia apresentavam, no segundo trimestre, concentrações mais elevadas de ADMA quando comparadas às gestantes que tiveram uma evolução normal da gravidez. Essa diferença entre os dois grupos manteve-se até o momento do parto (SPEER *et al.*, 2008). Outros modelos citando outros marcadores inflamatórios foram

apresentados, indicando novos caminhos a serem percorridos na busca de algum método que tenha alto poder de predição e que seja aplicável à população em geral, mas os resultados foram insatisfatórios até agora (MYATT *et al.*, 2012b; KENNY *et al.*, 2014; SCHNEUER *et al.*, 2013).

### 2.7.3 Dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial

A resposta inflamatória exagerada presente na Pré-Eclâmpsia é acompanhada por disfunção endotelial. Embora os marcadores inflamatórios aumentados na Pré-Eclâmpsia sinalizem uma disfunção do endotélio subjacente, para avaliação clínica de sua função, tem-se o teste de Dilatação fluxo-mediada (DFM) da Artéria Braquial, uma avaliação ultrassonográfica da capacidade de dilatação arterial em relação a um estresse hipoxêmico. Uma isquemia transitória provocada por uma pressão aplicada no membro superior provoca a liberação de ON pelo endotélio vascular, causando vasodilatação compensatória. Observa-se que, no endotélio lesado, a quantidade de ON liberada não é capaz de provocar a vasodilatação esperada, promovendo aumento no lúmen vascular menor.

Descrita pela primeira vez em 1989 (ANDERSON; MARK, 1989), a Dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial tem sido usada como um método de predição de eventos adversos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, ao ser demonstrado que a disfunção endotelial detectada no exame da Artéria Braquial se correlaciona com a disfunção endotelial coronariana (ANDERSON *et al.*, 1995; RAS *et al.*, 2013; VITA; KEANEY JÚNIOR, 2002). Da mesma maneira, o estudo da função endotelial tem mostrado aplicabilidade em áreas de Ginecologia e Obstetrícia, não apenas no estudo da Pré-Eclâmpsia, mas também como ferramenta de auxílio em Terapia de Reposição Hormonal (BRANDÃO *et al.*, 2010).

Em um estudo de 2014, Guimarães comparou a DFM de gestantes normotensas e sem comorbidades com a DFM de gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia e,

nesse segundo grupo, os valores encontrados foram significativamente menores (GUIMARÃES, 2014). Também em 2014, foi realizado um estudo em pacientes de alto risco para o desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia, em que se analisou os valores de DFM ao longo do segundo trimestre de gestação. Naquelas pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia, os valores de DFM foram significativamente menores, predizendo tanto os casos precoce (quando a síndrome se manifesta antes de 34 semanas) quanto tardios (BRANDÃO *et al.*, 2014a). Porém, quando realizado no primeiro trimestre, a DFM não demonstrou ser preditor dessa morbidade (GURGEL; BRENNECKE; COSTA, 2012).

Utilizando as três modalidades de teste de predição descritos acima, Savvidou, em 2003, descreveu um estudo em que 86 gestantes foram submetidas à análise de doppler de artérias uterinas entre 23 e 25 semanas de gestação, à dosagem de ADMA e à medida da Dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial. Das pacientes com estudo de doppler das artérias uterinas normal, nenhuma desenvolveu Pré-Eclâmpsia. Naquelas com alterações ao doppler, 23% desenvolveram Pré-Eclâmpsia, sendo que essas pacientes apresentaram menores dilatações da Artéria Braquial e maiores concentrações de ADMA, quando comparadas às gestantes com doppler normal. No grupo das pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia, houve uma relação significativa e inversamente proporcional entre os níveis de ADMA e a DFM (SAVVIDOU *et al.*, 2003).

## 2.8 Prevenção

A prevenção da Pré-Eclâmpsia pode ser primária, secundária e terciária. Na prevenção primária, deve-se evitar a gravidez em mulheres de alto risco para Pré-Eclâmpsia, de modo a reduzir a incidência da doença. A prevenção secundária envolve interromper, o mais precocemente possível, os mecanismos fisiopatológicos da doença antes eles se estabeleçam. A prevenção terciária envolve o manejo correto da Pré-Eclâmpsia, com pré-natal adequado, evitando suas complicações, como o uso do sulfato de magnésio para reduzir o risco de eclâmpsia (DEKKER;

SIBAI, 2001). Como na prevenção terciária a doença já está estabelecida, a maioria dos estudos foca na prevenção primária e secundária.

### 2.8.1 Prevenção Primária

Muitos estudos sobre prevenção primária são baseados em intervenções normalmente aplicadas à população em geral, como prática regular de exercícios, redução na ingestão de sal ou suplementação nutricional com anti oxidantes (vitaminas C e E, alho e óleo de peixe). Porém, não há evidência científica que dê suporte à recomendação deles como medidas para prevenir a Pré-Eclâmpsia (MOURA *et al.*, 2012).

### 2.8.2 Prevenção secundária

Os estudos sobre prevenção secundária são pensados para intervir na fisiopatologia da doença e duas intervenções se destacaram nos últimos anos: a suplementação de cálcio e o uso de aspirina em baixa dosagem. Uma revisão da Cochrane, ou seja, com grande heterogeneidade entre estudos, mostrou que houve redução do risco de Pré-Eclâmpsia quando se fez uso da suplementação de cálcio em populações onde sua ingestão é baixa (HOFMEYR *et al.*, 2014). Mas a real eficácia da suplementação do cálcio na profilaxia da Pré-Eclâmpsia não está estabelecida, visto que em países desenvolvidos onde a ingestão de cálcio é alta, como os Estados Unidos, a suplementação não reduziu a incidência nem a gravidade da Pré-Eclâmpsia (DERSIMONIAN; LEVINE , 1999; LEVINE *et al.*, 1997).

A aspirina acetila o grupo hidroxil do resíduo serina na enzima cicloxigenase tornando-a inativa e, visto que as plaquetas não tem núcleos, elas ficam incapazes de resintetizar a cicloxigenase. A recuperação da capacidade de produzir tromboxano depende da síntese de novas plaquetas, o que pode levar 10 a 12 dias

após a suspensão do medicamento. A aspirina também inibe a ação da ciclooxigenase endotelial, mas como essas células possuem núcleo, são capazes de resintetizar o tromboxano uma vez que a medicação é suspensa (DEKKER, 2001).

A associação Pré-Eclâmpsia e um possível efeito protetor da aspirina foi sugerida pela primeira vez por Crandon em 1979, quando, através de um questionário aplicado às gestantes que eram admitidas para consulta de pré-natal ou para o parto, observou que o grupo de pacientes que relatavam uso constante de aspirina durante a gravidez apresentou uma taxa menor de Pré-Eclâmpsia em comparação às pacientes que haviam usado outros medicamentos (CRANDON; ISHERWOOD, 1979). Em 1985, um estudo randomizado com dois grupos de pacientes de alto risco para Pré-Eclâmpsia, sendo que um deles era o controle e o outro recebia aspirina diariamente por 3 meses, conseguiu demonstrar o efeito protetor da aspirina (BEAUFILS *et al.*, 1985). Apesar de alguns grandes estudos que se seguiram conseguirem demonstrar esse efeito (HAUTH *et al.*, 1993; WALLENBURG *et al.*, 1986), o que levou ao uso indiscriminado dessa forma de profilaxia, outros tantos não tiveram o mesmo desfecho, mesmo em pacientes de alto risco (ATALLAH, 1997; CARITIS *et al.*, 1998; CLASP, 1994).

Em revisão da Cochrane, o uso de aspirina em baixa dose apresentou alguma eficácia em prevenir Pré-Eclâmpsia, uma redução de risco de 17%, principalmente em pacientes consideradas de alto risco. Houve também redução significativa de algumas de suas complicações, como parto prematuro, morte fetal ou neonatal e crianças pequenas para idade gestacional (DULEY *et al.*, 2007).

## **2.9 Manejo da Pré-Eclâmpsia**

Quando se discute o manejo da Pré-Eclâmpsia, alguns princípios devem sempre nortear a conduta:

a) o parto é o tratamento definitivo da Pré-Eclâmpsia. Considerando apenas o bem estar materno, cujo o objetivo do tratamento é evitar as complicações graves da Pré-Eclâmpsia, a interrupção da gestação é sempre apropriada para todas as

pacientes, independente da gravidade ou da idade gestacional. Entretanto, essa conduta pode não ser a mais benéfica ao feto, devendo-se sempre ponderar se a chance de sobrevivência é maior na enfermaria ou no ambiente intrauterino;

b) uma perfusão placentária deficiente parece ser o fator desencadeador dessa síndrome, então, ao se tentar tratar a Pré-Eclâmpsia diminuindo a pressão arterial ou estimulando a diurese, a hipoperfusão pode ser exacerbada, reforçando seus mecanismos de origem;

c) as alterações fisiopatológicas da Pré-Eclâmpsia antecedem a manifestação clínica da doença, portanto, no momento do diagnóstico, ela já pode ter provocado no feto alterações irreversíveis na sua vitalidade. Como, por hora, não há como saber em que momento essas alterações fisiopatológicas começam ou a partir de qual momento geram repercussões fetais, quando não optado pela interrupção da gravidez, a conduta deve ser manejar as condições clínicas maternas, permitindo a maturação do feto e, assim, evitando mais sequelas relacionadas à prematuridade (NHBP, 2000).

Como não há um método eficaz de predição (CONDE-AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2004), um atendimento pré-natal adequado é fundamental no manejo da Pré-Eclâmpsia, visto que identifica pacientes em alto risco para desenvolver a síndrome, permite seu diagnóstico precoce e monitora a progressão da doença (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005).

Após o diagnóstico, o seguimento vai depender da avaliação do bem estar materno e fetal, devendo ser considerado a idade gestacional, a vitalidade fetal e a gravidade da condição materna (FIG. 3). Geralmente, pacientes que desenvolvem Pré-Eclâmpsia com 38 semanas ou mais têm um desfecho semelhante ao visto em gestações normais, portanto, nessas pacientes, deve ser optado pelo parto (BUCHBINDER *et al.*, 2002). A interrupção da gestação também deve ser a opção em gestações a partir de 34 semanas quando acompanhadas de Pré-Eclâmpsia grave ou trabalho de parto ou ruptura de membranas ou testes da vitalidade fetal alterados, porque as gestantes, nesses casos, estão em maior risco de progredir para Eclâmpsia ou ter descolamento prematuro da placenta (DPP). Antes de 34

semanas de gestação, a interrupção está indicada nos casos de iminência de Eclampsia, síndrome HELLP, restrição do crescimento intrauterino grave, DPP e provas de vitalidade fetal alteradas (SIBAI, 2003).

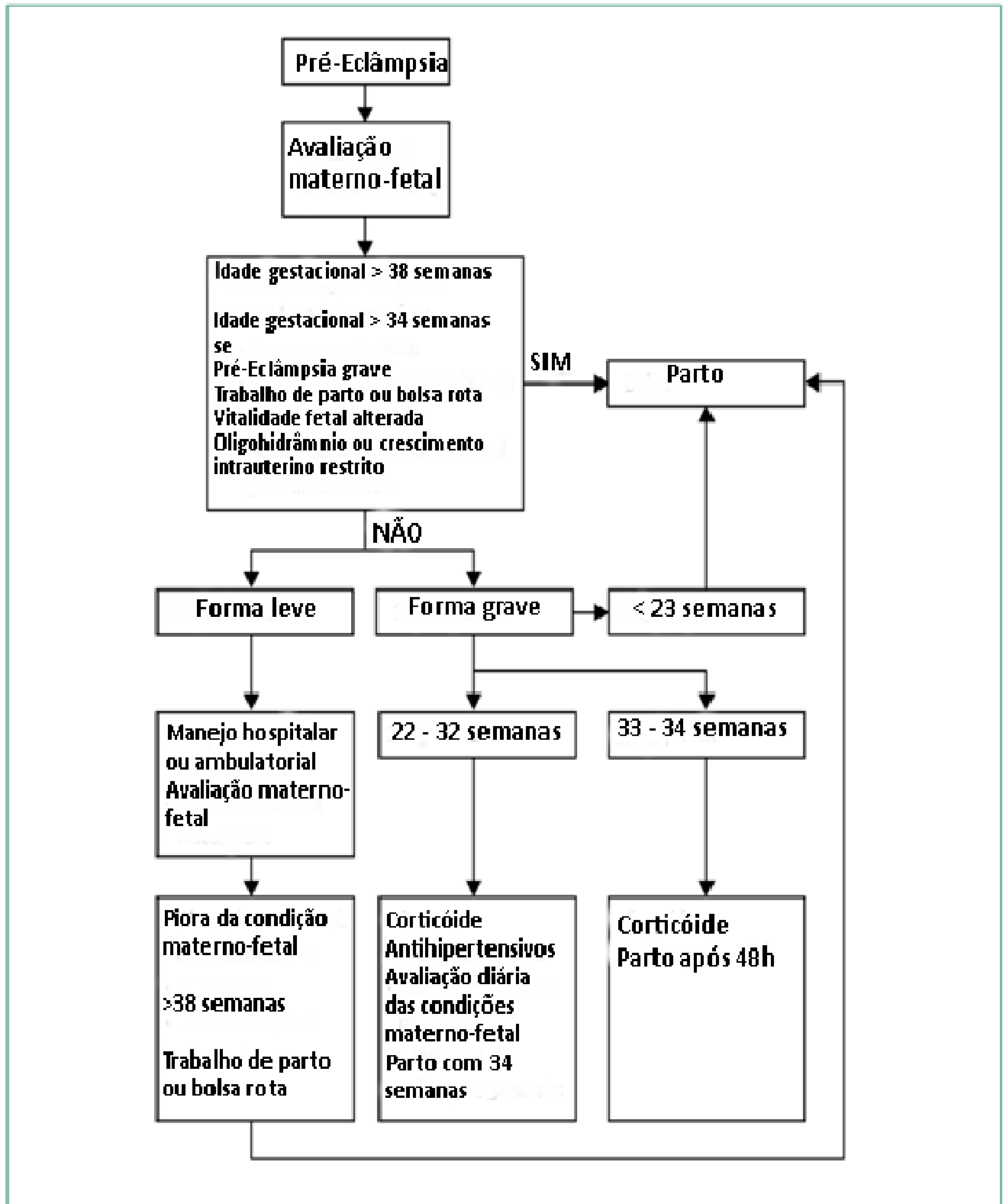


FIGURA 3 - Diagrama sobre o manejo da pré eclampsia

Fonte: SIBAI, DEKKER; KUPFERMINC, 2005, p. 788. (Tradução do autor).



Não existe consenso sobre o manejo de pacientes com Pré-Eclâmpsia grave entre 24 e 34 semanas de gestação, em que a condição materna é estável e a vitalidade fetal está boa, se deve ser uma conduta expectante ou ativa pela interrupção da gravidez. Uma revisão da Cochrane em 2013 mostrou uma diminuição da morbidade neonatal quando a conduta expectante foi realizada. Mas os autores sugerem prudência na análise desses resultados, visto que apenas 4 estudos foram analisados (CHURCHILL *et al.*, 2013).

### **3 OBJETIVOS**

Avaliar os níveis plasmáticos de ADMA e os valores da Dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial em um grupo de gestantes com fatores de risco para desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia.

Verificar a presença de correlação entre os níveis de ADMA com: IMC, idade materna, paridade, PAM no momento do recrutamento para estudo, PAM no momento da internação para o parto, DFM e a idade gestacional em que o parto ocorreu.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 Pacientes

A amostra deste estudo foi selecionada a partir de um estudo prospectivo realizado no Serviço de pré-natal do ambulatório Jenny Faria do HC-UFMG, no período de Março de 2010 a Setembro de 2011. Foram convidadas a participar do estudo gestantes que se apresentaram espontaneamente no ambulatório e que possuíam algum fator de risco para desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia: história pregressa de Pré-Eclâmpsia, Hipertensão arterial, sobrepeso e obesidade, extremos de idade materna, raça negra, nuliparidade, pacientes que fizeram uso de tratamento de fertilização, anomalias congênitas fetais (BILANO *et al.*, 2014; LISONKOVA; JOSEPH, 2013; PARÉ *et al.*, 2014), estresse psicológico (YU *et al.*, 2013). Das 116 pacientes que participaram do estudo, selecionamos 48 que tiveram parto no HC/UFMG e que realizaram as avaliações propostas.

Os critérios de inclusão e exclusão foram os seguintes:

a) Critérios de inclusão

- um ou mais fatores de risco para desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia, dentre os listados acima;
- participação voluntária;
- concordância verbal e escrita com os termos do consentimento informado apresentados no ANEXO 1.

b) Critérios de exclusão

- gestação múltipla;
- doença trofoblástica;
- tabagismo;
- diabetes melitus pré gestacional.

## 4.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais – ETIC 897(3), sendo respeitados todos os princípios de pesquisa em humanos.

Todas as pacientes participaram voluntariamente do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após o esclarecimento dos objetivos da pesquisa. O TCLE (ANEXO 1) foi aprovado pelo COEP.

## 4.3 Métodos

Todas as gestantes recrutadas foram submetidas a DFM da Artéria Braquial e foi realizada a coleta de amostra de sangue para dosagem da ADMA, entre 16 e 29 semanas.

Quarenta e oito pacientes foram admitidas para o parto no Hospital das Clínicas da UFMG e neste momento, foram alocadas em dois grupos: grupo das pacientes que se mantiveram normotensas e grupo das pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia, conforme os critérios da ACOG, 2013 (QUADRO 1).

### 4.3.1 *Dosagem da dimetil arginina assimétrica (ADMA)*

Para dosagem dos níveis séricos de ADMA, foi utilizado o teste ADMA - ELISA (DLD Diagnostika GmbH®), um imunoenensaio para a determinação quantitativa da dimetil arginina assimétrica endógena no plasma.

#### 4.3.1.1 *Princípios do teste ADMA - ELISA (DLD Diagnostika GMBH®)*

O teste ADMA - ELISA utiliza o formato de placa de microtitulação. A ADMA é ligada à fase sólida dessa placa. A ADMA da amostra a ser quantificada é acilada e compete com as moléculas de ADMA fixadas na placa, por uma quantidade determinada de anticorpos de coelhos anti-ADMA. Quando o sistema está em equilíbrio, os antígenos (ADMA) livres e complexos Ag-Ac livres são removidos por lavagem. Os anticorpos ligados à ADMA da placa são detectados pela adição de um anticorpo anti-anticorpo de coelho ligado à peroxidase. A revelação é feita pela determinação da reação da enzima peroxidase com o substrato TMB (perborato 3, 3', 5, 5' – tetrametilbenzidina), gerando um produto de coloração azul. Essa reação é interrompida pela adição de ácido sulfúrico e a cor torna-se amarela. A intensidade da cor produzida (determinada fotometricamente a 450 nm) é inversamente proporcional à concentração de ADMA na amostra.

#### 4.3.1.2 *Coleta e armazenamento de amostras*

A coleta de sangue foi feita por punção de veia periférica em sistema de *VACUTAINER* estéril. As dosagens de ADMA só foram realizadas quando a paciente autorizou o procedimento, assinando o termo de consentimento informado previamente à punção. As amostras foram armazenadas a 2°C por até 24 horas e, para períodos mais longos, as amostras foram congeladas a -8°C até o uso.

#### 4.3.1.3 *Realização do teste ADMA - ELISA (DLD Diagnostika GMBH®)*

As etapas para preparo dos reagentes foram:

- a) antes de abrir o pacote com os wells da placa de microtitulação, ele foi deixado em temperatura ambiente por 10 minutos;

- b) para o preparo do tampão de lavagem, diluiu-se o conteúdo fornecido em 500 mL de água destilada em um balão volumétrico de 500 mL. O tampão de lavagem diluído foi armazenado a 2° C;
- c) para o preparo do reagente equalizador, dissolveu-se o conteúdo fornecido em 20,5 mL de água destilada, misturando-o brevemente para depois ser colocado no agitador Orbital por 30 minutos. O manuseio foi feito com cuidado para evitar a formação de espuma. O reagente equalizador reconstituído foi armazenado congelado a -20 °C;
- d) para o preparo do reagente de acilação, dissolveu-se o conteúdo de um frasco em 2,8 mL de solvente (usando um béquer de 50 mL) , misturando-o por 5 minutos no Agitador Orbital. O reagente de acilação foi preparado imediatamente antes do uso. Devido a volatilidade da solução, usou-se Eppendorf Multipette com a ponta amarela para encher a seringa diretamente no frasco do reagente de acilação dissolvido e adicionar well por well;
- e) Preparo de amostras (Acilação): Os wells da placa da reação de acilação foram usados somente uma vez. Os respectivos wells foram marcados antes do uso para evitar o reuso:
- pipetou-se 20 µL dos padrões 1 a 6, 20 µL dos controles 1 e 2 e 20 µL de cada amostra que foi testada nos seus respectivos wells da placa de reação,
  - pipetou-se 25 µL do tampão de acilação em cada well,
  - pipetou-se 200 µL do reagente equalizador em todos wells,
  - misturou-se a placa de reação por 10 segundos,
  - preparou-se o reagente de acilação imediatamente antes do uso e pipetou-se 50 µL do reagente preparado em cada well, misturando-os imediatamente.
- f) incubou-se por 90 minutos em temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) no agitador Orbital. Não se cobriu os wells ou a placa, deixando-a aberta no agitador.

#### 4.3.1.4 *Procedimento*

Após atingirem a temperatura ambiente, os reagentes foram misturados com cuidado, para evitar a formação de espuma. As etapas de preparo e análise das amostras foram:

- a) para incubação das amostras, pipetou-se 50  $\mu\text{L}$  dos padrões 1 a 6, 50  $\mu\text{L}$  dos controles e 50  $\mu\text{L}$  das amostras nos seus respectivos wells. Pipetou-se 50  $\mu\text{L}$  do anti-soro em todos os wells e estes foram agitados vagarosamente no agitador Orbital. Cobriu-se a placa com folha adesiva provida pelo kit e ela foi incubada durante a noite (12 horas) a 2°C;
- b) para lavagem, descartou-se o conteúdo dos wells e lavou-os minuciosamente com 250  $\mu\text{L}$  de tampão de lavagem (agitou-se brevemente no agitador Orbital). Repetiu-se o procedimento de lavagem 4 vezes. Removeu-se o líquido residual batendo a placa invertida num papel absorvente limpo;
- c) para incubação com o conjugado, pipetou-se 100  $\mu\text{L}$  de enzima conjugada em cada well. Incubou-se por 60 minutos a temperatura ambiente no agitador Orbital;
- d) repetiu-se a lavagem (B);
- e) para incubação com o substrato, pipetou-se 100  $\mu\text{L}$  do substrato e o incubou por 30 minutos a temperatura ambiente no agitador Orbital;
- f) para interrupção da reação, pipetou-se 100  $\mu\text{L}$  da solução de ácido sulfúrico em cada well;
- g) leu-se a densidade óptica a 450 nm (referência do comprimento de onda 570 – 650 nm).

#### 4.3.1.5 Cálculos

Em um papel gráfico semilogaritmico, a concentração dos controles (eixo x, logarítmico) foi plotada contra a sua densidade óptica correspondente (eixo y, linear). Spline cúbica, 4 parâmetros ou interações similares são procedimentos recomendados para avaliação da curva padrão. A concentração dos controles e das amostras foram lidas diretamente da curva padrão usando suas densidades ópticas médias.

#### 4.3.2 Realização da medida da Dilatação Fluxo-mediada (DFM) da Artéria Braquial

#### 4.3.2.1 *Princípios do teste da Dilatação Fluxo-mediada (DFM) da Artéria Braquial*

A capacidade dos vasos sanguíneos de regular seu próprio tônus frente a estímulos físicos e químicos, permite o ajuste do fluxo sanguíneo e de sua distribuição em resposta às mudanças no ambiente local. É uma das respostas que se dá através de vasodilatação, fenômeno conhecido como dilatação fluxo-mediada (DFM), cujo principal mediador é o óxido nítrico. Alteração endotelial ou a presença de inibidores da eNOS abolem a DFM (CORRETTI *et al.*, 2002).

#### 4.3.2.2 *Procedimento*

Conforme descrito por Anderson, em 1989, todas as pacientes foram avaliadas em posição supina após 10 minutos de repouso, com temperatura ambiente entre 26 e 28 °C (ANDERSON; MARK, 1989). Não houve restrição à ingestão de medicamentos e alimentos, pois o objetivo do estudo era avaliar as condições dos pacientes em seus hábitos diários.

O equipamento ultrassonográfico utilizado estava equipado com software que permitia análise vascular em duas dimensões (2D), com doppler colorido e espectral e com um transdutor vascular de alta frequência. A Artéria Braquial foi insonada acima da fossa antecubital, em um plano longitudinal, perpendicular ao vaso e foi obtido um segmento com uma visão clara da interface entre lúmen e a parede do vaso. Com a paciente em estado neutro, foi realizada a primeira medida do diâmetro da Artéria Braquial na diástole (D1) (FIG. 4).



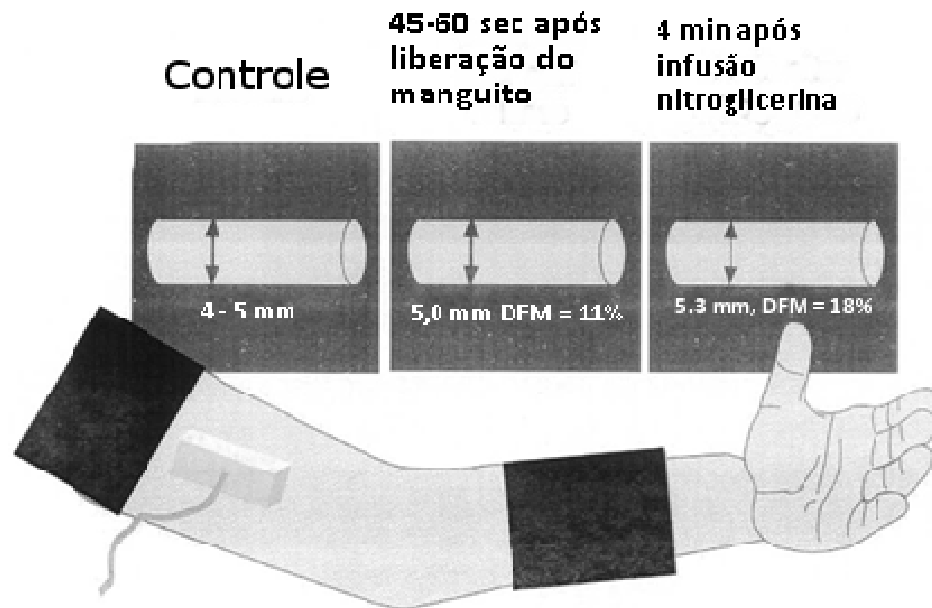


FIGURA 4 - Esquema sobre a avaliação da dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial  
 Fonte: CORRETTI, M.C. *et al.*, 2002, p.259 (Tradução do autor)

Para se criar um estímulo sobre a Artéria Braquial, um manguito de um esfigmomanômetro foi insuflado acima da fossa cubital a 200 mm Hg por 5 minutos. Espera-se que, com a isquemia causada, a posterior desinsuflação do manguito induza um estado de hiperfluxo na Artéria Braquial (hiperemia reativa), levando a sua dilatação pelo estímulo da NOS. Após um minuto da desinsuflação completa do manguito, o diâmetro da Artéria Braquial foi medido novamente (D2) (BRANDÃO *et al.*, 2010; CORRETTI *et al.*, 2002).

#### 4.3.2.3 Cálculos

Dilatação fluxo-mediada é expressa, em porcentagem, pela variação no diâmetro em estado neutro e após o estímulo. Considera-se alterada uma variação menor de 10% (BRANDÃO *et al.*, 2010).

$$\frac{D2 - D1}{D1} \times 100$$

$$D1$$

#### 4.4. Metodologia estatística

Os dados foram analisados em termos de média e desvio-padrão ou ainda mediana e valores máximos e mínimos, conforme a característica da variável. O Teste para normalidade de Anderson Darling verificou a normalidade das variáveis contínuas numéricas.

Para a comparação dos dados clínicos sobre a gestação e dos resultados da dosagem da ADMA e valores de DFM da Artéria Braquial entre grupos de pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia e o grupo que se manteve normotenso, a análise estatística utilizada foi o *teste-t de médias* para comparação de variáveis de distribuição paramétrica e teste de *Mann-Whitney* para as não-paramétricas.

O Teste de correlação de *Pearson* foi utilizado para testar correlações entre os valores de ADMA com: IMC, idade materna, paridade, PAM no momento do recrutamento para estudo, PAM no momento da internação para o parto, DFM e com a idade gestacional em que o parto ocorreu.

Para os testes de hipóteses, o nível de significância  $p < 0,05$  foi considerado significativo. As análises foram realizadas empregando-se o programa estatístico Minitab versão 14.13 (Minitab, State College, PA, USA).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Grupo de estudo

Do total de 48 pacientes que realizaram as avaliações propostas e tiveram parto no HC, 12 (25%) tiveram a gestação complicada por Pré-Eclâmpsia e 36 (75%) permaneceram normotensas durante a gestação, parto e puerpério.

No grupo que desenvolveu Pré-Eclâmpsia, a idade média foi 28,42 anos ( $\pm 6,16$ ) enquanto que no grupo que não desenvolveu essa complicação a média foi de 22,08 anos ( $\pm 6,63$ ). As outras características avaliadas no estudo foram paridade, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial média (PAM) na primeira consulta de pré-natal e na internação para o parto. A idade gestacional gestacional em que os testes foram realizados variou entre 16 e 22 semanas no grupo que desenvolveu Pré-Eclâmpsia e entre 19 e 24 semanas no grupo que permaneceu normotenso durante a gestação e puerpério (TAB. 1).

**TABELA 1**  
 Comparação entre as características das gestações complicadas por Pré-Eclâmpsia e gestações cujas pacientes se mantiveram normotensas

	Pré-Eclâmpsia				Normotensa				Valor P
	n	Média ± DP	Mediana	Mínimo-máximo	n	Média ± DP	Mediana	Mínimo-máximo	
Idade (anos)	12	28,42 ± 6,16	28,5	18 - 38	36	22,08 ± 6,63	20,5	13 - 39	0,022*
IG (semanas) Coleta da amostra e realização de DFM	12	21,92 ± 3,42	22,5	16 - 27	36	24,99 ± 4,78	23,9	17 - 36,3	0,015*
IG (semanas) Admissão para o parto	12	...	37	25 - 40	36	...	39	33 - 41	0,075**
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	12	29,65 ± 5,95	27,36	20,60 - 40, 16	36	24,99 ± 4,78	23,9	17 - 36,3	0,151*
Gestações	12	1,92 ± 0,79	2	1 - 3	36	1,56 ± 0 97	1	1 - 6	0,241*
PAM (mm Hg) Coleta da amostra e realização de DFM	12	95,58 ± 13,73	90	80 - 120	36	81,95 ± 8,62	83,3	58,67 – 101,33	0,101*
PAM (mm Hg) Admissão para o parto	12	116,61 ± 9,65	113,33	106,67 – 133.33	36	90,12 ± 8,40	90,67	69,33 – 106,67	<0,005*

Nota: DP: Desvio Padrão; IG: Idade Gestacional; DFM: Dilatação fluxo-mediada; IMC: Índice de Massa Corpórea; PAM: Pressão Arterial Média. \*Teste t de médias, \*\*Teste U de *Mann-Whitney*.

## 5.2 Avaliação da dosagem da ADMA

Todas as 48 pacientes que, voluntariamente, participaram do estudo realizaram a dosagem dos níveis séricos de ADMA. No grupo das pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia, a dosagem mediana de ADMA obtida foi de 0,422. Das pacientes que se mantiveram normotensas ao longo da gestação, a mediana encontrada foi de 0,583 (TAB. 2).

O GRAF. 1 mostra o resultado da avaliação dos níveis séricos de ADMA, comparando o grupo das gestantes normotensas com o grupo das gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia.

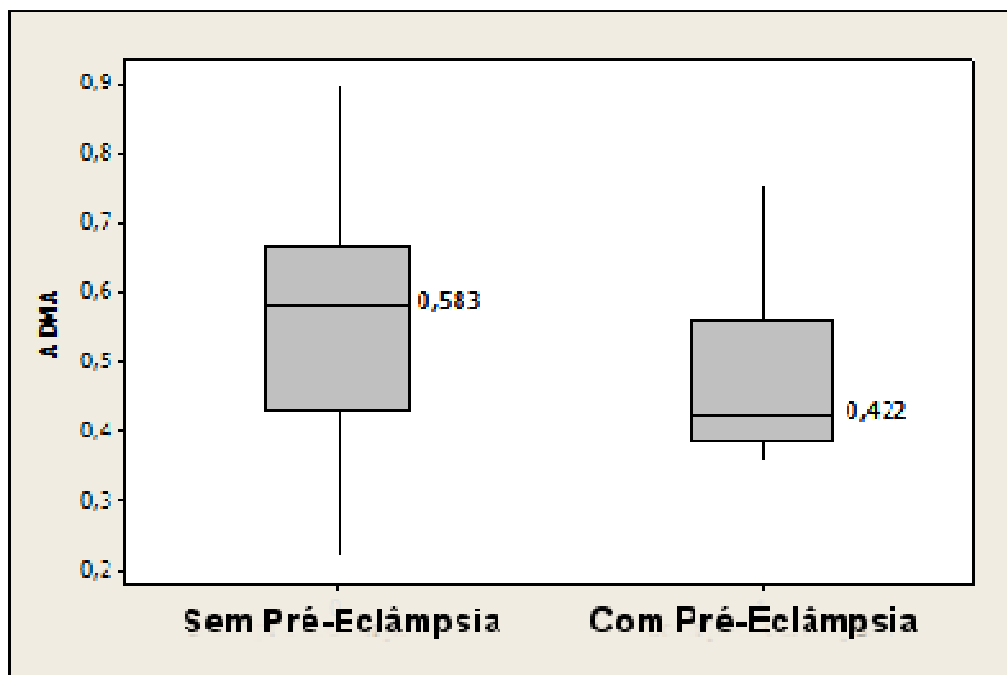


GRÁFICO 1- Comparação da mediana dos níveis séricos de dimetil arginina assimétrica (ADMA) do grupo das gestantes normotensas com o grupo das gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia

### 5.3 Avaliação da dilatação fluxo-mediada (DFM) da Artéria Braquial

Entre as pacientes que permaneceram normotensas durante a gestação e o puerpério, a média da dilatação obtida foi de  $15,91\% \pm 8,09$ . Também, no grupo das pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia, a média da dilatação foi de  $25,43\% \pm 11,70\%$  (TAB. 2).

O GRAF. 2 mostra o resultado da avaliação da DFM comparando o grupo das gestantes normotensas com o grupo das gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia.

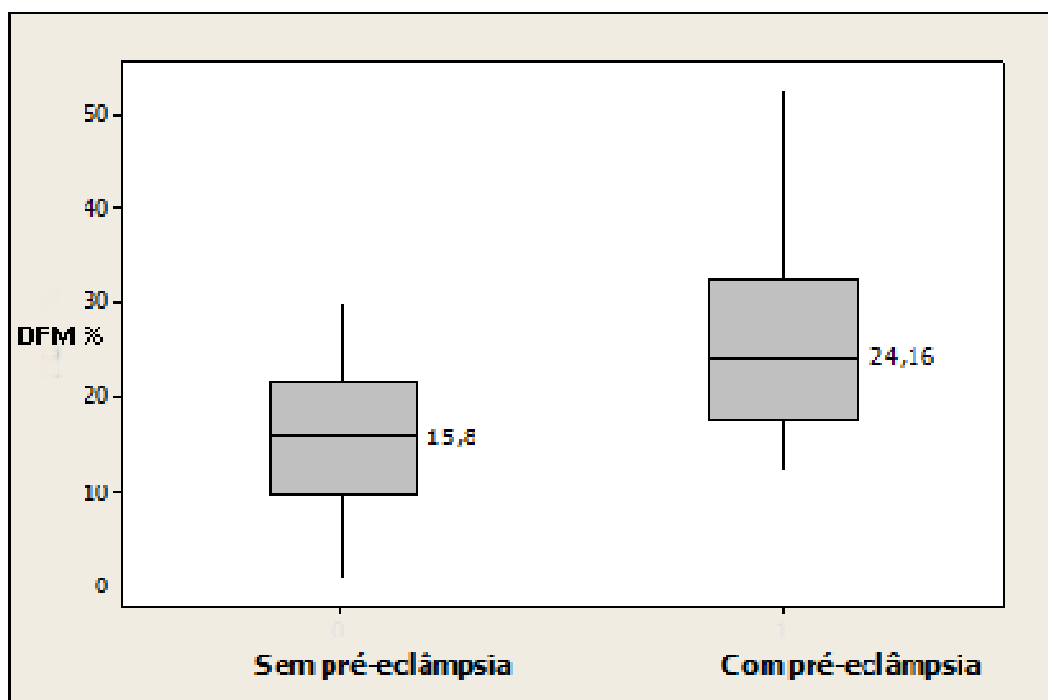


GRÁFICO 2- Comparação da mediana da dilatação fluxo-mediada do grupo das gestantes normotensas com o grupo das gestantes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia

TABELA 2

Comparação entre as dosagens de ADMA e medidas da Dilatação fluxo-mediada nas gestações complicadas por Pré-Eclâmpsia e gestações cujas pacientes se mantiveram normotensas

	Pré-Eclâmpsia				Normotensa				Valor P
	n	Média ± DP	Mediana	Mínimo-máximo	n	Média ± DP	Mediana	Mínimo-máximo	
ADMA	12	...	0,42	0,36 – 0,76	36	...	0,58	0,22 – 0,90	0,082**
DFM	12	25,43 ± 11,7	24,16	12,20 – 52,49	36	15,91 ± 8,09	15,80	1,10 – 30,00	0,004*

Nota: ADMA: Dimetil Arginina; DFM: Dilatação fluxo-mediada. \*Teste t de médias, \*\*Teste U de *Mann-Whitney*.

#### **5.4 Correlação entre as características (idade, IMC, paridade, PAM, DFM) das pacientes e os níveis séricos de ADMA no grupo que desenvolveu Pré-Eclâmpsia**

Dentre as pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia, a correlação *Pearson* encontrada entre os níveis séricos de ADMA e a idade materna foi de -0,269 (p 0,398). Já a correlação entre ADMA e IMC foi de -0,274 (p 0,388). A correlação entre ADMA e a paridade foi de -0,498 (p 0,100). Entre ADMA e pressão arterial média (PAM) no recrutamento para o estudo, 0,496 (p 0,121) e entre ADMA e a PAM na internação para o parto foi de 0,177 (p 0,583). A correlação entre ADMA e DFM foi de 0,193 (p 0,569).

Apenas houve correlação significativa entre os níveis séricos de ADMA e a idade gestacional em que o parto ocorreu (-0,687; p 0,014).



## 6 DISCUSSÃO

A Pré-Eclâmpsia, comorbidade exclusiva do período gravídico, é um dos principais desafios em Obstetrícia. Embora tenha havido muitos progressos na sua correta e mais rápida identificação e em seu manejo com uso de drogas como o sulfato de magnésio no tratamento e prevenção da Eclampsia (MCDONALD *et al.*, 2012), essa síndrome permanece com uma das principais causas de mortalidade materna em todo mundo (SAY *et al.*, 2014). Essas medidas apontadas, embora sejam importantíssimas, atuam quando a Pré-Eclâmpsia já está estabelecida e por isso tem havido grande esforço da comunidade científica em tentar descobrir ferramentas ou que identifiquem precocemente as pacientes que serão acometidas por ela ou que modifiquem curso da doença, podendo enfim, prevenir sua ocorrência ou atenuar sua gravidade.

Essa tarefa tem se mostrado árdua, visto que ainda não se sabe a etiologia da síndrome. Um ponto inquestionável é a disfunção endotelial presente na Pré-Eclâmpsia. Com base nisso, esse estudo se propôs a avaliar alguns elementos que caracterizam disfunção endotelial na população que se apresentou para realizar o acompanhamento pré-natal no ambulatório Jenny Faria HC-UFMG no período de Março de 2010 a Setembro de 2011.

Em nosso estudo, observamos uma incidência de Pré-Eclâmpsia de 25%. A maioria dos estudos epidemiológicos na população geral têm uma incidência que varia entre 5 e 8% (SCHROEDER; ACOG, 2002). Atribuiu-se esse achado ao fato do ambulatório Jeny Faria HC-UFMG ser um serviço de atenção terciária, em que se concentram pacientes de alto risco obstétrico, portanto com maior risco de desenvolverem Pré-Eclâmpsia.

A análise de algumas das características de cada grupo (IMC, paridade, IG na admissão para o parto, PAM no recrutamento para o estudo e realização de DFM)

não evidenciou diferença significativa entre eles. As pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia apresentaram valores de níveis pressóricos mais elevados, embora ainda que não significativos, no recrutamento para o estudo, um achado que está em concordância com a literatura. Um estudo prospectivo com 8482 gestantes observou que aquelas gestantes que desenvolveram Hipertensão gestacional ou Pré-Eclâmpsia apresentavam valores pressóricos, tanto sistólicos quanto diastólicos, mais elevados desde o primeiro trimestre. Essa elevação persistiu durante toda gravidez quando comparada às gestantes que se mantiveram normotensas (GAILLARD *et al.* 2011). A capacidade dos níveis pressóricos avaliados no início da gestação em prever Pré-Eclâmpsia ainda permanece controverso, porém uma revisão sistemática com 34 estudos mostrou que a pressão sistólica e a pressão diastólica aferidas no primeiro ou no segundo trimestre tiveram baixa capacidade de predição da Pré-Eclâmpsia (CNOSSEN *et al.* 2008).

O óxido nítrico tem sido visto como um dos responsáveis pelas modificações vasculares fisiológicas da gravidez, induzindo vasodilatação, diminuindo a agregação plaquetária e diminuindo a ação de vasoconstritores, como a angiotensina (SLADEK; MAGNESS; CONRAD, 1997). O óxido nítrico é produzido enzimaticamente pela óxido nítrico sintase que, na presença de oxigênio, converte L-arginina em L-citrulina e ON. Uma outra substância de síntese endotelial, a dimetil arginina assimétrica, atua como um antagonista endógeno da NOS ao competir pelo mesmo substrato. Alguns estudos indicaram que a elevação dos níveis séricos de ADMA pode estar envolvida na fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia ao promover a redução da síntese de óxido nítrico, prejudicando o processo de vasodilatação esperado na gestante (SAVVIDOU *et al.*, 2003; SPEER *et al.*, 2008).

Em uma gestação de evolução normal, os níveis séricos de ADMA diminuem até 24 semanas, retornando aos níveis pré gestacionais quando se atinge o termo (HOLDEN *et al.*, 1998). Esse fato coincide com a queda inicial dos níveis pressóricos e sua posterior elevação até atingir os níveis pré gestacionais no final da gestação. No atual estudo, a época de coleta de material foi, em média, entre 21 e 24 semanas, ou seja, ainda no período em que se esperaria valores baixos de ADMA,

principalmente no grupo que não desenvolveu Pré-Eclâmpsia. Nosso estudo não mostrou diferença estatística significativa entre os níveis séricos de ADMA entre os grupos acompanhados.

Houve sim correlação positiva entre os níveis de ADMA e a idade gestacional em que a Pré-Eclâmpsia ocorreu. Ou seja, uma dosagem de ADMA elevada no segundo trimestre se correlacionou com os casos de Pré-Eclâmpsia precoce, tendo isso sido a motivação de indicação de interrupção de uma gestação prematura (-0,687;  $p$  0,014). Esse achado está em concordância com os resultados de Alpoim (2013), em que houve diferença significativa entre as dosagens de ADMA de gestantes normotensas e as que desenvolveram Pré-Eclâmpsia precoce, mas não houve diferença significativa daquelas que desenvolveram Pré-Eclâmpsia tardia (ALPOIM, *et al.* 2013).

Esse achado sugere que, apesar de participarem do espectro da mesma comorbidade, a Pré-Eclâmpsia precoce e a Pré-Eclâmpsia tardia devem possuir mecanismos fisiopatológicos distintos. De fato, Tobinaga (2014) avaliou os níveis séricos de fatores inflamatórios e anti angiogênicos em 54 pacientes com Pré-Eclâmpsia e 54 gestantes controles normotensas. Embora como um todo, o grupo da Pré-Eclâmpsia apresentou valores mais elevados de sFlt-1 e Endoglin quando comparadas às pacientes normotensas, essa diferença é ainda mais pronunciada quando se compara as pacientes com Pré-Eclâmpsia precoce com as normotensas. O aumento desses fatores se correlacionou diretamente com o aumento da resistência das artérias uterinas (TOBINAGA *et al.*, 2014). Em estudo realizado em nosso serviço, Brandão e colaboradores (2014) verificaram que, na faixa gestacional que realizamos a coleta das amostras, existe semelhança funcional do endotélio e dos níveis de ADMA em gestantes que irão desenvolver a Pré-Eclâmpsia (BRANDÃO *et al.*, 2014b). Interessante verificar que em outro estudo realizado por este mesmo grupo (BRANDÃO *et al.*, 2014a), utilizando o método da Dilatação fluxo-mediada para avaliar a função endotelial, ficou evidente que o melhor momento para verificar esta disfunção na predição da Pré-Eclâmpsia situa-se entre 19 e 23 semanas gestacionais. Talvez o nosso estudo pudesse mostrar de maneira mais

evidente a diferença da concentração da ADMA na predição da Pré-Eclâmpsia caso tivéssemos coletado as amostras dos grupos acompanhados em idade gestacional mais precoce.

O entendimento atual é que a Pré-Eclâmpsia precoce está associada à lesões isquêmicas da placenta, como mostra o estudo de Dekker (1995) que verificou que em pacientes com histórico de Pré-Eclâmpsia precoce havia elevada prevalência de trombofilias, que segundo o autor associam-se com lesões vasculares placentárias (DEKKER *et al.*, 1995). De fato, ao se analisar as placentas de pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia precoce, nota-se elevada ocorrência de lesões por hipoperfusão, porcentagem que atinge cifras elevadas de 75 a 80%, enquanto apenas  $\frac{1}{3}$  das placentas com Pré-Eclâmpsia tardia apresentaram essas lesões (KOVO *et al.*, 2013). A Pré-Eclâmpsia tardia estaria associada a uma placentação normal ou com discretas anormalidades com uma sensibilidade materna aumentada à fatores angiogênicos, como os presentes na obesidade e Hipertensão arterial crônica (SOTO *et al.*, 2012). Estes mesmos achados relativos a diferenças fisiopatológicas entre as formas precoce e tardia da Pré-Eclâmpsia foi descrita em um estudo realizado em nosso serviço por Reis e colaboradores (2010). Estes autores estudaram a vasculatura placentária baseada em seu comportamento funcional, ou seja, na capacidade de nutrir o feto. Chegaram a conclusão que devido ao fator vascular placentário comprometido as gestantes portadoras de Pré-Eclâmpsia precoce apresentaram o nascimento de neonatos com CIUR em prevalência significativamente maior.

A nossa hipótese para explicar em nosso estudo a dosagem de ADMA sem diferença entre as pacientes normotensas e as que tiveram Pré-Eclâmpsia tem respaldo no estudo apresentado em 2005, em que 126 pacientes que desenvolveram Pré-Eclâmpsia e 166 pacientes com gravidezes saudáveis tiveram avaliados os níveis séricos de ADMA no momento do parto. Nesse estudo também não houve diferença entre esses grupos. Entretanto, os níveis de L-arginina estavam significativamente diminuídos no grupo que desenvolveu Pré-Eclâmpsia, levantando questionamentos de que a diminuição dos níveis de L-arginina e não o aumento da

ADMA teria uma maior contribuição no desenvolvimento da Pré-Eclâmpsia (KIM *et al.*, 2006). Esse achado está em acordo com os de Thame, que demonstrou que adolescentes, após um período de jejum noturno, apresentaram uma produção de L-arginina menor quando comparadas aos controles adultos, e talvez essa inabilidade de manter uma produção de arginina adequada seja o fator que predisponha a adolescente às desordens hipertensivas da gestação (THAME *et al.*, 2011). A baixa disponibilidade de L-arginina pode limitar a atividade da eNOS na Pré-Eclâmpsia (KIM *et al.*, 2006), porém ainda não há evidência científica suficiente para se recomendar suplementação de L-arginina com o objetivo de prevenção da Pré-Eclâmpsia e suas complicações (MEHER; DULEY, 2007). Em nosso estudo não realizamos a dosagem sérica de L-arginina.

Em relação à Dilatação fluxo-mediada, ambos os grupos apresentaram média dos valores normais, mas o grupo que desenvolveu Pré-Eclâmpsia apresentou valor mais elevado de DFM quando comparado às gestantes normotensas. Como discutido previamente, a maior parte dos casos foi de Pré-Eclâmpsia tardia e o presente estudo trabalha com a hipótese de que a Pré-Eclâmpsia precoce e tardia possuem mecanismos diferentes. Assim sendo, pode-se supor que, quando realizada no segundo trimestre, o desequilíbrio entre fatores angiogênicos e anti angiogênicos que caracterizariam a Pré-Eclâmpsia tardia, podem não estar plenamente expressos, resultando em valores normais de DFM. O entendimento desse estudo está de acordo com o estudo citado anteriormente de Brandão e colaboradores (2014b), que analisaram a DFM no segundo e no terceiro trimestre de gestação de 19 pacientes de alto risco que desenvolveram Pré-Eclâmpsia. A sensibilidade encontrada para a predição de Pré-Eclâmpsia tardia foi de 95,5% considerando a diferença de DFM entre as duas avaliações (BRANDÃO *et al.*, 2014b).

Diante dos dados obtidos, podemos inferir que uma medida de DFM alterada já no segundo trimestre de gestação pode ser capaz de predizer o desenvolvimento de Pré-Eclâmpsia precoce, como foi demonstrado por Watanabe e colaboradores (2012). Porém, para aquelas pacientes de alto risco para Pré-Eclâmpsia que apresentem

uma DFM normal no segundo trimestre de gestação, uma nova avaliação no terceiro trimestre pode ser um método de rastreamento eficaz considerando a diferença das medidas obtidas nos dois momentos distintos.

O mesmo raciocínio poderia ser aplicado em relação aos níveis de ADMA, que se mostraram adequados para a predição de Pré-Eclâmpsia precoce, mas não evidenciou a mesma capacidade de predição para a forma tardia.

Ao finalizarmos esta discussão fica como sugestão a elaboração de novos estudos assemelhados ao nosso, dosando as concentrações séricas da ADMA em mulheres de risco para desenvolverem a Pré-Eclâmpsia. Outra sugestão que deixamos para novos estudos é a possibilidade de realizar-se simultaneamente a dosagem da L-arginina nestas mesma faixa gestacional. É possível que a relação entre as concentrações de ADMA e L-arginina tenha maior capacidade de predizer as dificuldades de síntese do óxido nítrico em gestantes que irão desenvolver a Pré-Eclâmpsia precoce.

## 7 CONCLUSÃO

No presente estudo, não houve diferença significativa entre os níveis séricos de dimetil argina assimétrica (ADMA) entre as gestantes de alto risco que desenvolveram Pré-Eclâmpsia quando comparadas às gestantes que permaneceram normotensas. Houve diferença significativa entre as medidas da dilatação fluxo-mediada nos grupos acima citados. Estes achados se referem a dosagem entre as idades gestacional de 16 a 29 semanas, provavelmente inadequadas para verificar este componente fisiopatológico da Pré-Eclâmpsia.

Não se verificou correlação estatisticamente significativa entre os valores de ADMA com: IMC, idade materna, paridade, PAM no momento do recrutamento para estudo, PAM no momento da internação para o parto e FMD. Verificou-se correlação inversa significativa entre os níveis séricos de ADMA e a idade gestacional em que o parto ocorreu.

## REFERÊNCIAS

ABALOS, E. *et al.* Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, Oxford, v. 121, Suppl. 1, p. 14-24, Mar. 2014.

ABBASI, F. *et al.* Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. **American journal of cardiology**, New York, v. 88, n. 10, p. 1201-1203, Nov. 2001.

ABRAMOVICI, D. *et al.* Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 180, n. 1 Pt 1, p. 221-225, Jan. 1999.

AHMAD, S.; AHMED, A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. **Circulation research**, Dallas, v. 95, n. 9, p. 884–891, Oct. 2004.

ALACAM, H. *et al.* The Role of Asymmetric Dimethyl Arginine and Oxidant/Antioxidant System in Preeclampsia. **Fetal and pediatric pathology**, Philadelphia, v. 30, n. 6, p. 387-393, Nov. 2011.

ALPOIM, P. N. *et al.* Assessment of L-arginine asymmetric dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia. **Nitric oxide**, v. 33, n. 1, p. 81-82, Sept. 2013.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – ACOG. Task Force on Hypertension in Pregnancy. **Obstetrics and gynecology**, Hagerstown, v. 122, n. 5, p. 1122-1131, Nov. 2013.

ANDERSSOHN, M. *et al.* Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in pre-eclampsia. **European Journal of Obstetrics and Gynecology**, Amsterdam, v. 161, n. 2, p. 152-156, Apr. 2012.

ANDERSON, E. A.; MARK, A. L. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. **Circulation**. Dallas, v. 79, n. 1, p. 93-100, Jan. 1989.



ANDERSON, T. J. *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. **Journal of the American College of Cardiology**. New York, v. 26, n. 5, p. 1235-1241, Nov. 1995.

ATALLAH, A. N. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 50, Suppl.1, p. 3S, 1997.

AUDIBERT, F. *et al.* Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 175, n. 2, p. 460-464, Aug. 1996.

BEAUFILS, M. *et al.* Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. **Lancet**, London, v. 1, n. 8433, p. 840-42, Apr. 1985.

BEJJANI, L. *et al.* A. Rapport protéinurie/créatininurie : quelle place dans le diagnostic de la pré-éclampsie ?. **Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction**, Paris, v. 44, n. 9, p. 795-801, Nov. 2015.

BERZAN, E ; DOYLE, R ; BROWN, CM. Treatment of Preeclampsia: Current Approach and Future Perspectives. **Current Hypertension Reports**, Philadelphia, v. 16, n. 9, p. 473, Sept. 2014.

BILANO, V. *et al.* Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 3, p. e91198, Mar. 2014.

BÖGER, R. H. *et al.* Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): A Novel Risk Factor for Endothelial Dysfunction: Its Role in Hypercholesterolemia. **Circulation**, Dallas, v. 98, n. 18, p. 1842-1847, Nov. 1998.

BRANDÃO, A. H. Avaliação da função endotelial e da perfusão uterina em gestantes com fatores de risco para Pré-Eclâmpsia. 2012. 94f. Tese (Doutorado em saúde da mulher) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012

BRANDÃO, A. H. *et al.* Aplicação prática da dilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial em Ginecologia e Obstetrícia. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 5, p. 239-243, Maio 2010.

BRANDÃO, A. H. *et al.* Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. **Archives of gynecology and obstetrics**, Munchen, v. 290, n. 3, p. 471-477, Apr. 2014a.

BRANDÃO, A. H. *et al.* Prediction of early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery. **Radiologia brasileira**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 206-209, July 2014b.

BROSENS, I. A.; ROBERTSON, W. B.; DIXON, H. G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology Annual**, New York, v. 1, p. 177-191, 1972.

BUCHBINDER, A. *et al.* Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 186, n. 1, p. 66-71, Jan. 2002.

CARITIS, S. *et al.* Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. **New England journal of medicine**, Boston, v. 338, n. 11, p. 701-705, Mar. 1998.

CHANG, K.; ZHANG, L. Review article: steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy, **Reproductive sciences**, Thousand Oaks, v. 15, n. 4, p. 336-348, Apr. 2008.

CHAOUAT, G. *et al.* Implantation: Can immunological parameters of implantation failure be of interest for preeclampsia?. **Journal of reproductive immunology**, Limerick, v. 59, n. 2, p. 205-217, Aug. 2003.

CHESLEY, L. C. Recognition of the long-term sequelae of eclampsia. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 182, n. 1 Pt 1, p. 249-250, Jan. 2000.

CHURCHILL, D. *et al.* Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. **Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 26, n. 7, July. 2013.

CLASP - Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy - Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. **Lancet**, London, v. 343, n. 8898, p. 619-629, Mar. 1994.

CNOSSEN, J. S. *et al.* Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. **BMJ : British medical journal**, London, v. 336, n. 7653, p. 1117-1120, May 2008.

CONDE-AGUDELO, A.; VILLAR, J.; LINDHEIMER, M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. **Obstetrics and gynecology**, Hagerstown, v. 104, n. 6, p. 1367-1391, Dec. 2004.

COOKE, J. P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? **Arteriosclerosis, thrombosis vascular biology**, Dallas, v. 20, n. 9, p. 2032-2037, Sept. 2000.

COOKE, J. P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? **Circulation**, Dallas, v. 109, n. 15, p. 1813-1818, Apr. 2004.

CORRETTI, M. C. *et al.* Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 39, n. 2, p. 257-265, Jan. 2002.

CRANDON, A.J.; ISHERWOOD, D.M. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. **Lancet**, London, v. 1, n. 8130, p.1356, June 1979.

DEKKER, G. A. Oral toleration to paternal antigens and preeclampsia. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, p. 174:516, 1996.

DEKKER, G. A. *et al.* Underlying disorders associated with early-onset preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 173, n. 4, p.1042-1048, Oct. 1995.

DEKKER, G.; ROBILLARD, P. Y. Pre-eclampsia: Is the immune maladaptation hypothesis still standing? An epidemiological update. **Journal of Reproductive Immunology**, Limerick, v. 76, n. 1-2, p. 8-16, Dec. 2007.

DEKKER, G. A.; SIBAI, B. M. The immunology of preeclampsia. **Seminars in perinatology**, New York, v. 23, n. 1, p. 24-33, Feb. 1999.

DEKKER, G.; SIBAI, B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. **Lancet**, London, v. 357, n. 9251, p. 209-215, Jan. 2001.

DEMIR, B. *et al.* The role of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in pre-eclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology*. **Journal of obstetrics and gynaecology**, Bristol, v. 32, n. 6, p. 525-528, Aug. 2012.

DERSIMONIAN, R. LEVINE, R. J. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 282, n. 7, p. 664–70, Aug. 1999.

DULEY, L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. **Seminars in perinatology**, New York, v. 33, n.3, p.130-137, June 2009.

DULEY, L. *et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 18, n. 2, Apr. 2007.

FICKLING, S. A. *et al.* Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and pre-eclampsia. **Lancet**, London, v. 342, n. 8865, p. 242-243, July 1993.

GAILLARD, R. *et al.* Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: The Generation R Study. **European heart journal**, London, v. 32, n. 24, p. 3088-3097, Dec. 2011.

GANGARAM, R. *et al.* The Accuracy of Urine Dipsticks as a Screening Test for Proteinuria in Hypertensive Disorders. **Hypertension in pregnancy**, New York, v.24, n. 2, p. 117-123, July, 2005.

GUIMARÃES, M. F. Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. **Archives of gynecology and obstetrics**, Munchen, v. 290, n. 3, p. 441-447, Sept. 2014.

GURGEL, A. J. A.; BRENNECKE, S. P.; COSTA, F. D. OP09.04: First trimester prediction of pre eclampsia by maternal brachial artery flow-mediated dilatation. **Ultrasound in obstetrics & gynecology**, Carnforth, v. 40, Suppl. 1, p.82, Sept. 2012.

HANISCH, C. G. *et al.* Adhesion molecules, activin and inhibin - candidates for the biochemical prediction of hypertensive diseases in pregnancy? **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Munchen, v. 270, n. 2, p. 110-115, July 2004.

HAUTH, J. C. *et al.* Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 168, n. 4, p. 1083-1091, Apr. 1993.

HERNANDEZ-ANDRADE, E. *et al.* Uterine artery score and perinatal outcome. **Ultrasound in obstetrics and gynecology**, Carnforth, v. 19, n. 5, p. 438-442, May 2002.

HOFMEYR, G. J. *et al.* Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane database of systematic reviews (online)**. Oxford, v. 24, n. 6, June 2014.

HOLDEN, D. P. *et al.* Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 178, n. 3, p. 551-556, Mar. 1998.

KENNY, L. C. *et al.* Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. **Hypertension**, Dallas, v. 64, n. 3, p. 644-652, Sept. 2014.

KHONG, T. Y. *et al.* Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 93, n. 10, p. 1049-1059, Oct. 1986.

KIM, Y. J. *et al.* Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. **Placenta**, London, v. 27, n. 4, p. 438-444, Apr. 2006.

KING, A. *et al.* Human uterine lymphocytes. **Human Reproduction Update**, Oxford, v. 4, n. 5, p. 480-485, Sep-Oct. 1998.

KLONOFF-COHEN, H. S. *et al.* An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. **JAMA**, Chicago, v. 262, n. 22, p. 3143-3147, Dec. 1989.

KOELMAN, C. A. *et al.* Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? **Journal Of Reproductive Immunology**, Limerick, v. 46, n. 2, p. 155-166, Mar. 2000.

KOVO, M. *et al.* Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications. **Thrombosis Research**, v. 131, Suppl. 1, p. S18-21, Jan. 2013.

KRAUSS, T. *et al.* Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 177, n. 2, p. 443-449, Aug. 1997.

LEES, C. *et al.* Individualized Risk Assessment for Adverse Pregnancy Outcome by Uterine Artery Doppler at 23 Weeks. **Obstetrics and gynecology**, Hagerstown, v. 98, n. 3, p. 369-373, Sept. 2001.

LEVINE, R. J. *et al.* Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15mm Hg to a level <90 mmHg in association with proteinuria?. **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 183, n. 4, p. 787-7792, Oct. 2000.

LEVINE, R. J. *et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia. **New England journal of medicine**, Boston, v. 337, n. 2, p. 69–76, July 1997.

LI, X. F. *et al.* Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. **Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 86, n.4, p. 1823-1834, Apr. 2001.

LISONKOVA, S.; JOSEPH, K. S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 209, n. 6, p. 544 e1-544.e12, Dec. 2013.

LYALL, F. *et al.* The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia: does this indicate the mechanism of leucocyte activation? **British journal of obstetrics and gynaecology**, London, v. 101, n. 6, p. 485-487, June 1994.

MAAS, R. *et al.* Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Colombian Women With Pre-eclampsia. **JAMA**, Chicago, v. 291, n.7, p. 823-824, Feb. 2004.

MAYNARD, S. E. *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. **Journal of clinical investigation**, New York, v. 111, n. 5, p. 649-658, Mar. 2003.

MCDONALD, S. D. *et al.* A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. **International journal of gynecology and obstetrics**, Limerick, v. 118, n. 2, p. 90-96, Aug. 2012.

MEHER, S.; DULEY, L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, Apr. 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD006490>> . Acesso em: 12 Oct. 2015.

MILLS, J. L. *et al.* Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. **JAMA**, Chicago, v. 282, n. 4, p. 356-362, July 1999.

MOFFETT-KING, A. Natural killer cells and pregnancy. **Nature reviews. Immunology**, London, v. 2, n. 9, p. 656-663, Sep. 2002.

MOURA, S. B. M. H. *et al.* Prevention of Preeclampsia. **Journal of Pregnancy**, Cairo, v. 2012, p. 1-9, 2012. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/jp/2012/435090/>>. Acesso em:12Oct..2015

MYATT, L. *et al.* The Utility of Uterine Artery Doppler Velocimetry in Prediction of Preeclampsia in a Low-Risk Population. **Obstetrics and gynecology**, Hagerstown, v. 120, n. 4, p. 815-822, Oct. 2012a.

MYATT, L. *et al.* First-Trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 119, n. 6, p. 1234-1242, June 2012b.

NHBP - National High Blood Pressure. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 183, n. 1, p. S1-S22, July. 2000.

NORTH, R. A.; TAYLOR, R.S.; SCHELLENBERG, J. C. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. **British journal of obstetrics and gynaecology**, London, v. 106, n. 8, p. 767-773, Aug. 1999.

ORANGE, S. J. *et al.* Placental endothelial nitric oxide synthase localization and expression in normal human pregnancy and pre-eclampsia. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Oxford, v. 30, n. 5-6, p. 376- 381, May. 2003.

PAGE EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 37, p. 291–93, 1939.

PAPAGEORGHIOU, A. T.; YU, C. K.; NICOLAIDE, K. H. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology**, Amsterdam, v. 18, n. 3, p. 382-396, June 2004.

PARÉ, E. *et al.* Clinical Risk Factors for preeclampsia in the 21st century. **Obstetrics and gynecology**, New York, v. 124, n. 4, p. 763-770, Oct. 2014.

PECHÁNOVÁ, O.; SIMKO, F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance. **Physiological research**, v. 56, Suppl. 2, p. S7-S16, Sept. 2007.

PETTERSSON, A.; HEDNER, T.; MILSOM, I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. **Acta obstetrica et gynecologica scandinavica**, Stockholm, v. 77, n. 8, p. 808-813, Sept. 1998.

PIJNENBORG, R. *et al.* Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. **Placenta**, London, v. 1, n.1, p. 3-19, Jan. 1980.

PIJNENBORG, R. The placental bed, **Hypertension in Pregnancy**, New York, v. 15, n. 1, p. 7-23, 1996.

PIJNENBORG, R. *et al.* Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early pregnancy. **Placenta**, London, v. 4, n. 4, p. 397-413, Oct. 1983.



POWE, C. E.; LEVINE, R. J.; KARUMANCHI, S. A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. **Circulation**, Dallas, v. 123, n. 24, p. 2856-2869, June 2011.

RAS, R. T. *et al.* Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. **International journal of cardiology**, Amsterdam, v. 168, n. 1, p. 344-351, Sept. 2013.

REDMAN, C. W. G.; SACKS, G. P.; SARGENT, I. L. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to Pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 180, n. 2, p. 499-506, Feb. 1999.

REIS, Z. S *et al.* Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes? **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, São Paulo, v. 32, n. 12, p. 584-590, Dec. 2010.

ROBERTS, J. M. *et al.* Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 5, p. 1200-1204, Nov. 1989.

ROBERTS, J. M.; COOPER, D.W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. **Lancet**, London, v. 357, n. 9249, p. 86-56, Jan. 2001.

ROBERTSON, S. A.; BROMFIELD, J. J.; TREMELLEN, K. P. Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia-a unifying hypothesis. **Journal Of Reproductive Immunology**, Limerick, v 59, n. 2, p. 253- 265, Aug. 2003.

ROBERTSON, S. A. *et al.* Transforming growth factor beta-a mediator of immune deviation in seminal plasma. **Journal of reproductive immunology**, Limerick, v. 57, n. 1-2, p. 109-128, Oct. 2002.

ROBILLARD, P. Y.; DEKKER, G. A.; HULSEY, T. C. Revisiting the epidemiological standard of pre-eclampsia: primigravidity or primipaternity? **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, Amsterdam, v. 84, n. 1, p. 37-41, May 1999.

ROBILLARD P. Y. *et al.* Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. **Lancet**, London, v. 344, n. 8928, p. 973-975, Oct. 1994.

ROLFES, D. B.; ISHAK, K. G. Liver disease in toxemia of pregnancy. **American journal of gastroenterology**, New York, v. 81, n.12, p. 1138-1144, Dec. 1986.

SAFTLAS, A. F.; LEVINE, R. J.; KLEBANOFF, M. A. Three authors reply. **American journal of epidemiology**, Baltimore, v. 158, n. 8, p. 825, Oct. 2003.

SANDRIM, V. C. *et al.* Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. **Hypertension**, Dallas, v. 52, n. 8, p. 402-407, Aug. 2008.

SANTOSO, D. I. *et al.* Localization of indoleamine 2,3-dioxygenase and 4-hydroxynonenal in normal and preeclamptic placentae. **Placenta**, London, v. 23, n. 5, p. 373-379, May 2002.

SAVVIDOU, M. D. *et al.* Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. **Lancet**, London, v.361, n. 9368, p. 1511-1517, May 2003.

SAY, L. *et al.* Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. **The Lancet Global Health**, England, v. 2, n. 6, p. e323-333, June 2014.

SHAAMASH, A. H. *et al.* Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, Baltimore, v. 68, n. 3, p. 207–214, Mar. 2000.

SCHNEUER, F. J. *et al.* First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 3, n. 4, p. 215-221, Oct. 2013.

SCHROEDER, B. M.; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. **American family physician**, Kansas, v. 66, n. 2, p. 330-331, July 2002.

SIBAI, B. M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. **Obstetrics and gynecology**, Hagerstown, v. 102, n. 1, p. 181–192, July, 2003.

SIBAI, B. M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. **Obstetrics and gynecology**, Hagerstown, v. 103, n. 5 Pt 1, p. 981-991, May 2004.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Preeclampsia. **Lancet**, London, v. 365, n. 9461, p.785-799, Feb. 2005.

SIBAI, B. M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. **Obstetrics and Gynecology**, Hagerstown, v. 105, n. 2, p. 402-410, Feb. 2005.

SIBAI, B. M. *et al.* Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 169, n.4, p. 1000-1006, Oct. 1993.

SLADECK, S. M.; MAGNESS, R. R.; CONRAD, K. P. Nitric oxide and pregnancy. **American journal of physiology**, Bethesda, v. 272, n. 2 Pt 2, p. R441-463, Feb. 1997

SOTO, E. *et al.* Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, Boca Raton, v. 25, n. 5, p. 498-507, May 2012.

SPEER, P. D. *et al.* Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 198, n. 1, p. 112 e1-112.e7, Jan. 2008.

SURDACKI, A. *et al.* Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. **Journal of cardiovascular pharmacology**, New York, v. 33, n.4, p. 652-658, Apr. 1999.

TEIXEIRA, P. G. *et al.* Presymptomatic prediction of preeclampsia with angiogenic factors, in high risk pregnant women. **Hypertension in pregnancy**, New York, v. 32, n. 3, p. 312-320, Aug. 2013.

THAME, M. M. *et al.* Arginine Flux, but Not Nitric Oxide Synthesis, Decreases in Adolescent Girls Compared with Adult Women during Pregnancy. **The Journal of Nutrition**, Springfield, v. 141, n. 1, p. 71-74, Jan. 2011.

TIDWELL, S.C. *et al.* Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 184, n. 2, p. 1267–1272, May 2001.

TOBINAGA, C. M. *et al.* Angiogenic factors and uterine Doppler velocimetry in early- and late-onset preeclampsia. **Acta obstetrica et gynecologica scandinavica**, Stockholm, v. 93, n. 5, p.469-476, May 2014

TODA, N. *et al.* Human uterine arterial relaxation induced by nitroxidergic nerve stimulation. **American journal of physiology**, Bethesda, v. 266, n. 4 Pt 2, p. H1446-1450, Apr. 1994.

TODA, N.; TODA, H.;OKAMURA, T. Regulation of myometrial circulation and uterine vascular tone by constitutive nitric oxide. **European journal of pharmacology**, Amsterdam, v.714, n.1-3, p. 414-423, Aug. 2013.

TOLEDO, L. L. *et al.* Avaliação dos eventos fisiopatológicos da Pré-Eclâmpsia através de testes ultrassonográficos. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 5, p. 269-272, Out. 2013.

TUBBERGEN, P. *et al.* Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? **Journal of Reproductive Immunology**, Limerick, v. 45, n. 1, p. 81-88, Nov. 1999.

VITA, J. A.; KEANEY JÚNIOR, J. F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? **Circulation**, Dallas, v. 106, n. 6, p. 640-642, Aug. 2002.

WALLENBURG, H. C. S. *et al.* Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. **Lancet**, London, v.1, n. 8471, p.1-3, Jan. 1986.

WANG J. X. *et al.* Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. **Lancet**, London, v. 359, n. 9307, p. 673-674, Feb. 2002.

WATANABE, K. *et al.* Increased oxidant generation in the metabolism of hypoxanthine to uric acid and endothelial dysfunction in early-onset and late-onset preeclamptic women. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, Boca Raton, v. 25, n. 12, p. 2662-2666, Dec. 2012.

WEINSTEIN, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, St. Louis, v. 142, n. 2, p. 159-167, Jan. 1982.

WILLIAMS, D. J. *et al.* Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. **American journal of physiology**, Bethesda, v. 272, n. 2 Pt. 2, p. H748-752, Feb. 1997.

YODER, S. R. ; THORNBURG, L. L.; BISOGNANO, J. D. Hypertension in Pregnancy and Women of Childbearing Age. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 122, n. 10, p. 890-895, Oct., 2009.

YU, Y. *et al.* The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 209, n. 5, p. 438 e1-438.e12, Nov. 2013.

## ANEXOS

### ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### **Avaliação da Função Endotelial e dos níveis séricos de dimetil arginina assimétrica em gestantes normotensas e portadoras de Pré-Eclâmpsia**

- 1- Nesse momento, nossa equipe de pesquisadores está convidando a senhora para um estudo científico sobre Pré-Eclâmpsia. A Pré-Eclâmpsia é uma condição grave na gestação, que pode acarretar problemas tanto para a mãe quanto para o bebê e que ainda não tem causa definida.
- 2- A Pré-Eclâmpsia é caracterizada pelo aumento da pressão arterial na gravidez, e pode causar complicações maternas graves, como crise convulsiva, acidente vascular cerebral (AVC) e, inclusive, morte. Entre as complicações para o bebê, podemos citar a prematuridade, a diminuição do fluxo de sangue para a placenta fazendo com que o bebê tenha dificuldade de ganhar peso e morte ainda no útero.
- 3- Acredita-se que algumas substâncias encontradas no sangue da mãe, dentre elas a dimetil arginina assimétrica (ADMA), podem provocar a Pré-Eclâmpsia. Essas substâncias atuam nas artérias da mãe, diminuindo seu tamanho e com isso aumentando a pressão arterial.
- 4- Para provar se essa teoria está correta, é preciso coletar uma amostra de sangue da senhora para análise em laboratório (um exame de sangue simples, como a senhora fez durante o Pré-natal).
- 5- A punção da veia do seu braço, para realizar o exame, pode provocar dor de leve intensidade e as vezes levar a formação de um pequeno hematoma (coloração arroxeadada) no local, e muito raramente vermelhidão.
- 6- Também é preciso que a senhora realize um exame de ultrassom de uma artéria localizada no braço. Esse teste será realizado após um período de repouso de 10 minutos. Primeiro, será feito um exame com a senhora em repouso. Depois será necessário usar um aparelho de pressão para

comprimir o braço por um tempo de 5 minutos. Após a retirada do aparelho de pressão, será realizado novo exame de ultrassom dessa artéria.

- 7- O exame de ultrassom é seguro para a senhora e para o feto, não interferindo negativamente na sua gravidez. Porém, como será necessário usar o aparelho de pressão por um período de 5 minutos, pode ocorrer algum desconforto nesse braço, como dormência e formigamento. Mas não se preocupe, esses sintomas se resolverão após a retirada do aparelho.
- 8- Esses exames não fazem parte da rotina do Hospital das Clínicas e você deve estar ciente que os objetivos estão ligados somente à pesquisa. O Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) da UFMG é um importante centro de estudos, onde são desenvolvidas pesquisas que têm como objetivo esclarecer a causa da Pré-Eclâmpsia.
- 9- Não há vantagens diretas para você caso aceite participar; e se você recusar, o seu tratamento no Hospital das Clínicas não será de forma alguma alterado. Seu nome ou do seu filho(a) não serão divulgados em resultados e publicações e só os pesquisadores do CEMEFÉ terão acesso a seus dados. Você poderá desistir de participar desse estudo a qualquer momento.
- 10- Caso seja de seu interesse, os resultados estarão guardados com o pesquisador e lhe serão entregues assim que você solicitar.
- 11- Eu....., portadora de documento de identidade..... expedido pela....., estou ciente do que foi exposto acima e autorizo a realização da retirada de uma amostra de meu sangue assim como a realização do ultrassom para pesquisa. Participo voluntariamente deste estudo e estou ciente de que os exames realizados não trarão prejuízo à minha saúde ou do meu filho.

Assinatura da paciente: \_\_\_\_\_

Data:

Centro de Medicina Fetal –HC-UFMG – 3409-9422

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG): (31)3409-4592

Avenida Professor Alfredo Balena, 110, quarto andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – HC-UFMG