

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As duas últimas décadas têm sido marcadas por grandes avanços científicos e tecnológicos. Nesses avanços inclui-se a descoberta do Peptídeo Atrial Natriurético (ANP), principal membro da família de pelo menos três hormônios peptídeos estrutural e funcionalmente relacionados, descobertos na década de 80 e responsáveis por um amplo espectro de efeitos na função cardiovascular e renal (MELO et al., 2000).

A descoberta deste hormônio em estados fisiopatológicos humanos, especialmente nos casos de isquemia miocárdica, tem permitido investigações a respeito da utilização desses peptídeos como marcadores prognósticos da doença e possíveis agentes terapêuticos (STRUTHERS, 1994; BAUGHMAN, 2002).

De maneira semelhante, participações do ANP e do BNP (Peptídeo natriurético tipo B) em estados fisiopatológicos da gravidez têm sido cada vez mais descritos.

Inicialmente, acreditava-se que o ANP fosse produzido apenas pelo coração; entretanto, pesquisas posteriores mostraram também evidências da produção desse peptídeo em outros tecidos. As identificações da expressão gênica do

ANP, em outros sítios, incitaram as pesquisas a fim de elucidar qual o exato papel desses peptídeos em territórios extracardíacos.

Na Obstetrícia, o interesse pelo ANP começou ainda na década de 80, analisando inicialmente a concentração deste peptídeo no sangue materno de pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e Crescimento Intra-uterino Restrito - CIUR. Posteriormente, os trabalhos tiveram como objetivo verificar a ligação deste hormônio em receptores placentários. E somente em 1991, Lee e Tsai publicaram a primeira evidência da presença de ANP na placenta humana (LEE & TSAI, 1991).

Todavia, apesar dos recentes e notórios conhecimentos a respeito do ANP e BNP adquirido em duas décadas de estudo, esse assunto ainda constitui tema de várias pesquisas. Na Obstetrícia, esse fato se deve principalmente aos resultados conflitantes no que diz respeito à concentração sérica dos mesmos em condições como a pré-eclâmpsia e CIUR e a escassez de dados em relação a esses peptídeos na placenta humana.

Este trabalho visa a dar seqüência a uma das linhas de pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG, que tem por objetivo estudar o papel do ANP e BNP em gestações complicadas por patologias maternas e fetais. Essa linha de pesquisa já possibilitou o doutoramento de três profissionais e a titulação de um mestre (VITRAL, 2001; ROQUETE, 2002; OLIVEIRA, 2002; JUNIOR, 2002).

O impulso para criação desta área de investigação surgiu em 1999 com a aprovação, por consultores brasileiros e alemães, de um projeto de colaboração internacional (Brasil-Alemanha Projeto PROBRAL 113/00) que tinha como objetivo estudar os peptídeos ANP e BNP em gestações complicadas por pré-eclâmpsia.

Com a aprovação do projeto, e com recursos do governo brasileiro (CAPES), a autora deste projeto participou do mesmo, permanecendo na Alemanha por seis meses para estudar o assunto. Nessa ocasião surgiu a oportunidade de conviver com estudantes e pesquisadores de todo o mundo que tinham como objetivo comum desvendar enigmas da fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

Na Alemanha, o tempo foi dedicado à pesquisa básica, que deu continuidade a um interesse que vinha do período de graduação, ainda como aluna de iniciação científica, quando foi realizado no Instituto de Ciências Biológicas e na Faculdade de Medicina da UFMG um trabalho nessa área. A pesquisa ajudou a abrir os horizontes do raciocínio médico-científico, mostrando-a a devida importância da pesquisa (especialmente da pesquisa básica) na formação médica.

Posteriormente, com a vivência clínica, como residente e aluna de mestrado, esse interesse aumentou. A possibilidade de conciliar a pesquisa básica e clínica motivou-a, sobretudo, a buscar novos conhecimentos à luz dessas duas importantes áreas do saber científico.

E a assim, norteadada pela vontade de entender os mecanismos fisiopatológicos das doenças, com ênfase na área básica foi feita a escolha pela realização deste trabalho, que tem como objetivo o estudo do comportamento do ANP e BNP placentários tanto em gestações normais quanto nas complicadas por pré-eclâmpsia.

2 LITERATURA

2 LITERATURA

2.1 Peptídeos natriuréticos

2.1.1 Generalidades

As primeiras investigações que culminaram com a descoberta do Peptídeo Atrial Natriurético (ANP) surgiram na década de 50 com a descrição de grânulos eletrodensos em cardiomiócitos atriais, por Kisch em 1956 e, posteriormente, por Jamiesson e Palade em 1964 (KISCH, 1956; JAMIESSON & PALADE, 1964). Sabia-se, inicialmente, que o número destes grânulos variava de acordo com a espécie, idade dos animais e alterações do conteúdo de sódio e água da dieta (RUSKOAHO, 1992). Entretanto, o conteúdo e a função destes grânulos permaneceram desconhecidos até a descoberta original de De BOLD et al. (1981) ao verificarem o efeito natriurético, diurético e vasodepressor, induzido pela infusão dos extratos de tecido atrial em ratos.

Três anos depois da publicação de De BOLD et al. (1981), a estrutura dos aminoácidos do ANP foi identificada por SEIDMAN (1984) e, em 1988, um

segundo peptídeo desta família foi descoberto (SUDOH et al., 1988). Esse peptídeo foi então chamado de Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) ou Peptídeo natriurético tipo-B, devido ao fato de ter sido identificado inicialmente em cérebros de porcos. E, finalmente, em 1990 foi identificado o terceiro peptídeo natriurético, nomeado de Peptídeo Natriurético tipo-C (CNP), com a finalidade de manter a nomenclatura alfabética (SUDOH et al., 1990).

2.1.2 Bioquímica dos peptídeos natriuréticos e seus receptores

2.1.2.1 Estrutura, síntese e processamento

A família dos peptídeos natriuréticos, formada pelos três peptídeos (ANP, BNP e CNP), possui grande homologia na só estrutural como na seqüência de aminoácidos (ESPINER et al., 1995). Eles apresentam tamanhos diferentes (ANP - 28 aminoácidos, BNP - 32 aminoácidos e o CNP - 22 aminoácidos), mas compartilham uma estrutura semelhante formada por 17 aminoácidos, em forma de anel, devido a uma ponte bissulfeto intramolecular. Somente 5 dos 17 aminoácidos são diferentes entre os três peptídeos (BRENNER et al., 1990; RUSKOAHO, 1992).

Na FIG. 1, encontra-se demonstrada tanto a seqüência de aminoácidos do ANP, BNP e CNP quanto a que receptor cada peptídeo se liga.

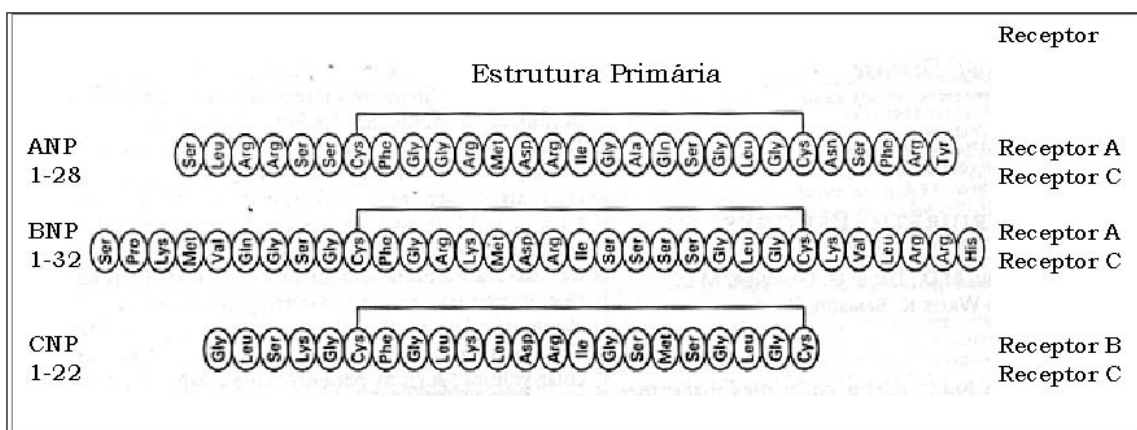


FIGURA 1 - Seqüência de aminoácidos dos três Peptídeos Natriuréticos.

FONTE - LEVIN et al., 1998.

A seqüência de síntese do ANP em humanos inicia-se por um grande precursor chamado pré-pró- ANP, um peptídeo de 152 aminoácidos. Segue-se, então, a remoção enzimática da seqüência de 24 aminoácidos, chamada de sinal peptídico, que dá origem ao pró-ANP (pró-peptídeo atrial natriurético) de 126 aminoácidos. Este representa a principal forma de estoque nos grânulos atriais. A clivagem do pró-ANP humano libera um fragmento da porção aminoterminal de 98-aminoácidos (ANP 1- 98), bem como um fragmento carboxiterminal de 28-aminoácidos (ANP 99-126) que é a principal forma ativa do peptídeo atrial

natriurético (RUSKOAHO, 1992; ESPINER, 1994; WILKINS et al., 1997; LEVIN et al., 1998). Alguns pesquisadores têm demonstrado que fragmentos da porção amino-terminal são posteriormente processados para liberar três peptídeos (pró-ANP 1-30, 31-67 e 79-98) que podem apresentar ações renais, vasorelaxantes ou ambas (VESELY et al., 1994).

Ainda não é bem estabelecido o local onde ocorre a clivagem do ANP 1-126, mas acredita-se que essa ocorra intracelularmente ou simultaneamente durante a liberação (RUSKOAHO, 1992). Dados mais recentes da literatura sugerem a participação de uma serino-protease transmembrana cardíaca na regulação da conversão do pró-ANP em ANP (YAN et al., 2000).

O gene do ANP em humanos, localiza-se no braço curto do cromossomo 1, banda p36,21, sendo composto por três exons, interrompidos por 2 introns (YANG-FENG et al., 1985; NAKAO et al., 1992a) (FIG. 2).

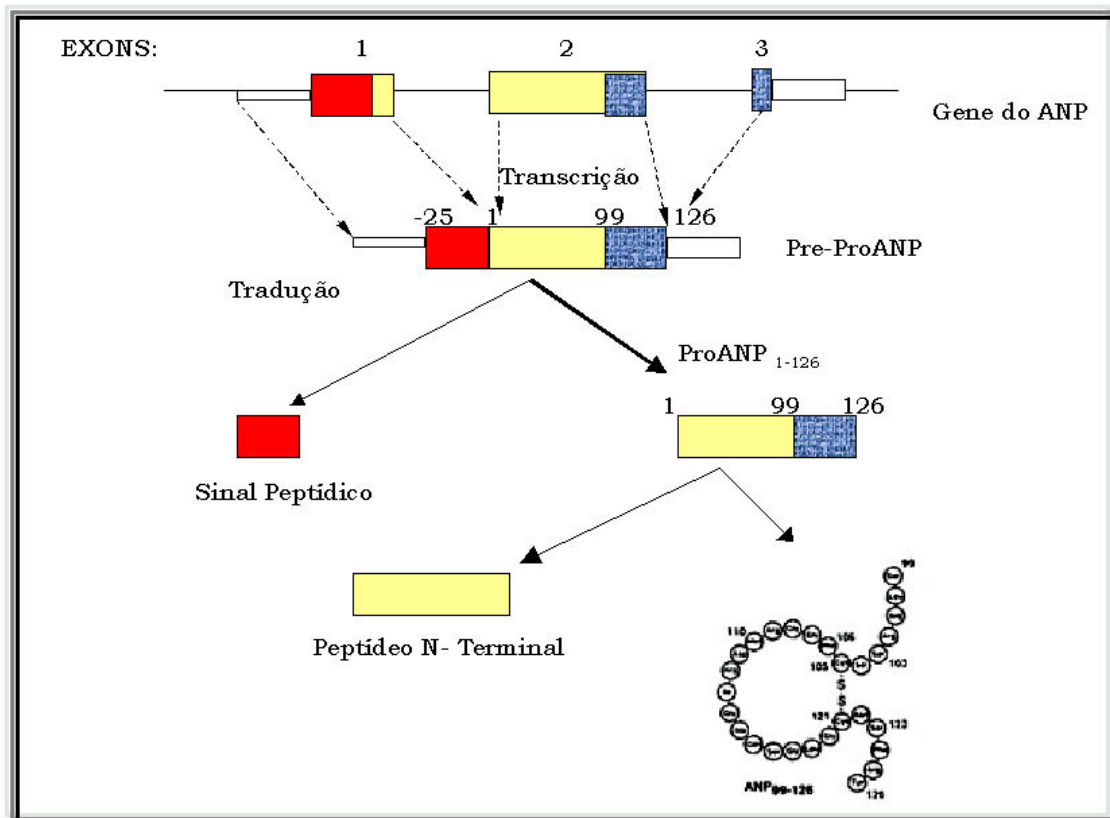


FIGURA 2 - Modelo de processamento do ANP.

FONTE - RUSKOAHO et al., 1992. p.483. (Adaptação)

O pró-hormônio do precursor para cada membro dessa família é codificado por um gene separado e tanto a distribuição como a regulação de cada peptídeo é tecido-específico (LEVIN et al., 1998).

A seqüência de síntese do BNP é semelhante à do ANP. Essa síntese se inicia com a formação do pré-pró-BNP, composto por 134 aminoácidos, é clivado e gera dois fragmentos: o sinal peptídico e o pré-BNP (formado por 108 aminoácidos). Este último é, então, novamente fragmentado e libera uma molécula de 32 aminoácidos, a forma ativa, e um fragmento da porção aminoterminal (NAKAO, et al., 1992a). Entretanto, diferentemente do ANP, o BNP é armazenado em sua seqüência biologicamente ativa, pronto para a liberação (YANDLE, 1994).

O peptídeo natriurético tipo C (CNP) é o terceiro membro da família. Duas moléculas do CNP foram identificadas em vivo; uma composta de 22; outra, de 53 aminoácidos. Essas moléculas são derivadas de um único precursor do CNP, por processos diferentes de clivagem. O CNP 22 está contido dentro da parte carboxiterminal do CNP formado por 53 aminoácidos (LEVIN et al., 1998).

Outros peptídeos relacionados incluem a guanilina e a uroguanilina que são peptídeos de 15 e 16 aminoácidos respectivamente, produzidos primariamente nas células da mucosa do trato gastrointestinal e que ativam a guanilato ciclase para gerar guanosina monofostato (GMPc). Esses peptídeos podem não só regular o transporte de água e sal através da mucosa intestinal, como também

coordenar a absorção intestinal e a subsequente excreção renal (GREENBERG et al., 1997).

2.1.2.2 Formas circulantes

O Peptídeo Atrial Natriurético é o membro predominante da família dos peptídeos natriuréticos (MELO et al., 2000). Sua principal forma ativa circulante é o fragmento carboxiterminal de 28-aminoácidos, derivado da clivagem do pró-peptídeo natriurético. Também circulam no plasma os derivados da porção aminoterminal de 98 aminoácidos (ANP 1-30, 31-67 e 79-98) e a forma β (β -ANP), um dímero do α -ANP presente, principalmente, no plasma de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (RUSKOAHO, 1992; ESPINER, 1994; WILKINS et al., 1997; LEVIN et al., 1998).

Como visto anteriormente, a clivagem do pro-BNP libera uma molécula de 32 aminoácidos, a forma ativa, e um fragmento da porção amino-terminal. Ambos circulam no plasma com concentrações elevadas nos pacientes que apresentam falência cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca (RUSKOAHO, 1992; ESPINER et al., 1995; LEVIN et al., 1998).

O CNP está presente em pequenas concentrações na circulação, mas encontra-se elevado em pacientes com choque séptico e falência renal (ESPINER et al., 1995).

2.1.2.3 Distribuição tecidual e expressão gênica

O ANP é produzido primariamente nos átrios cardíacos (SEIDMAN, 1984) e armazenado em grânulos eletrodensos, localizados, em sua maior parte, próximo ao pólo nuclear do complexo de Golgi (JAMIESON & PALADE, 1964). Nos átrios cardíacos, O mRNA do ANP representa 1-3% do total de mRNA (SEIDMAN, 1984).

Este mRNA é também expresso nos ventrículos e células de Purkinje. A concentração de mRNA ANP no sistema de condução do miocárdio ventricular é 20 vezes maior que a dos ventrículos enquanto nestes essa concentração é 10 vezes menor que a presente nos átrios (GUTKOWSKA & NEMER, 1989).

Pouco ANP é produzido no ventrículo de adultos normais, mas está presente em fetos e neonatos e em ventrículos hipertrofiados (BRENNER et al., 1990; ESPINER et al., 1995).

O gene do ANP é também expresso em tecidos extracardíacos, embora o exato papel deste hormônio, em outros territórios, não esteja ainda completamente elucidado. O ANP é expresso em células do arco aórtico, pulmão, hipotálamo, ponte cerebral, lobo anterior da hipófise, plexo coróide, corpos ciliares, pulmões, timo, tecidos vasculares, rim, trato gastrintestinal, adrenal (GUTKOWSKA & NEMER, 1989; RUSKOAHO, 1992) e placenta (LIM & GUDE, 1995). Entretanto,

em todos os tecidos extracardíacos, a expressão gênica do ANP é baixa (< 2% do total de ANP transcrito) com exceção da Veia Cava Inferior e das grandes veias cardíacas (GUTKOWSKA & NEMER, 1989).

O gene do Peptídeo Atrial Natriurético é também expresso no rim, no qual um processamento alternativo do precursor gera um peptídeo de 32 amino-ácidos, chamado de urodilatina (ANP 95-126). Embora esse peptídeo não seja detectado no plasma humano, ele parece ser importante para a regulação renal de sódio e água (RUSKOAHO, 1992; LEVIN et al., 1998).

O BNP, originalmente identificado nos extratos cerebrais de porcos (SUDOH et al., 1988), está presente também na circulação e, em altas concentrações, no tecido miocárdico (MUKOYAMA et al., 1991).

O BNP é expresso, predominantemente, nos ventrículos cardíacos (YASSUE et al., 1994) e constitui a principal fonte desse hormônio em humanos. Outros tecidos como adrenal, cérebro, células amnióticas também expressam esse gene. Isto sugere que tecidos extracardíacos podem ser fonte de BNP e contribuir para a concentração plasmática (ESPINER et al., 1995; CAMERON et al., 1996).

O CNP é baixo ou indetectável nos tecidos cardíacos (MINAMINO et al., 1993). Ele é sintetizado e liberado por células endoteliais e funciona como um importante componente do sistema vasomodulador autócrino endotélio-dependente (STINGO et al., 1992). Altos níveis de transcrição têm sido observados em tecidos cerebrais,

especialmente no cerebelo e na medula espinhal (MINAMINO et al., 1993). Em ratos também, o CNP tem sido identificados em glândulas sub-mandibulares, rim, adrenal, jejuno e íleo, timo, testículo (MINAMINO et al., 1993) e decídua basal da placenta (CAMERON et al., 1996).

Vários são os fatores que podem ativar a expressão gênica de ANP em tecidos cardíacos, conforme pode ser visto no QUADRO 1 (RUSKOAHO, 1992).

QUADRO 1

FATORES QUE AFETAM A EXPRESSÃO GÊNICA DO ANP *IN VIVO* E *IN VITRO*

FATORES QUE AFETAM A EXPRESSÃO GÊNICA DE ANP <i>IN VIVO</i> E <i>IN VITRO</i>	
1.	SOBRECARGA DE VOLUME E PRESSÃO
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão • Modelos Experimentais <ul style="list-style-type: none"> ➢ Privação de água ➢ Ingestão de sal ➢ Tratamento com acetato de desoxicorticosterona ➢ Hamsters cardiomiopatas ➢ Infarto do miocárdio ➢ Insuficiência cardíaca induzida pelo stress ➢ Fístula aortocaval ➢ Insuficiência da valva aórtica ➢ Hipertensão espontânea (SHR, SHR-SP) ➢ Hipertrofia biventricular em ratos ➢ Hipertensão sensível ao sal ➢ Admistração de acetato de desoxicorticosterona ➢ Constrição aórtica ➢ Hipertensão reno-vascular ➢ Hipóxia ➢ Hipertensão pulmonar induzida pela Monocrotalina ➢ Ratos Brattleboro deficientes de vasopressina ➢ Cirrose experimental ➢ Diabetes Melitus ➢ Nefrectomia ➢ Hipofisectomia ➢ Constrição uretral ➢ Agentes farmacológicos
2.	GLICOCORTICÓIDES
3.	HORMÔNIO TIREOIDIANO
4.	ENDOTELINA
5.	CATECOLAMINAS (agonistas α adrenérgicos)
6.	FATORES DE CRESCIMENTO (fator ácido de crescimento de fibroblastos, fator básico de crescimento de fibroblastos, fator tipo β 1 transformador de crescimento).
7.	PRODUTOS DO METABOLISMO DO ÁCIDO ARACDÔNICO (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$)

Tradução de RUSKOAHO, 1992.

2.1.2.4 Receptores

Os Peptídeos Natriuréticos exercem seus efeitos por meio da interação com receptores de membrana, localizados nas superfícies das células alvo (BRENNER et al., 1990). Foram identificados três tipos de receptores dos Peptídeos Natriuréticos em tecidos de mamíferos, denominados receptores A, B e C - NPR-A, NPR-B e NPR-C (KOLLER & GOEDEL, 1992). Os dois primeiros possuem atividade guanilatociclase e são os mediadores das principais ações biológicas dos peptídeos natriuréticos (RUSKOAHO, 1992; ESPINER et al., 1995; WILKINS et al., 1997). O NPR-C (também chamado de receptor de clearance) não possui atividade guanilatociclase e sua principal função é a captação, internalização e degradação intracelular dos peptídeos natriuréticos (MAACK et al., 1987).

Estudos em culturas de células têm mostrado que o NPR-B é seletivo para o CNP e este possui baixa afinidade pelo NPR-A. O NPR-A é seletivo para o ANP e BNP (ESPINER et al., 1995). A afinidade do receptor de A é $ANP \geq BNP \gg CNP$ (SALAS et al., 1991). Em contraste, o NPR-C apresenta ampla especificidade e permite a ligação de todos os três peptídeos e a vários outros análogos dos peptídeos natriuréticos com relativa afinidade (SUGA et al., 1992). Esses achados sugerem que tanto o ANP quanto o BNP atuam por meio da ligação com o NPR-A, enquanto o CNP atua via NPR-B (ESPINER et al., 1995).

Os receptores A e B (NPR-A, NPR-B) possuem uma parte extracelular ligada à parte intracelular por um único segmento transmembrana. A interação hormônio-receptor ativa a guanilatociclase associada à membrana para converter Mg-GTP para GMP cíclico (GMPc). Este último estimula a proteína kinase dependente GMPc que, tardiamente, é responsável pela fosforilação de um grande número de proteínas intracelulares e alterações do cálcio ionizado no citoplasma, eventos bioquímicos essenciais às ações fisiológicas dos peptídeos natriuréticos (BRENNER et al., 1990).

Os receptores A e B (NPR-A, NPR-B) possuem uma parte extracelular ligada à parte intracelular por um único segmento transmembrana e são estruturalmente semelhantes, com aproximadamente 44% de homologia no sítio de ligação extracelular (LEVIN et al., 1998) - FIG. 3.

Após a ligação dos peptídeos natriuréticos com seus receptores, esses hormônios são internalizados e, enzimaticamente, degradados. Depois, os receptores retornam à superfície celular (BRENNER et al., 1990).

Dos três receptores, o tipo C é predominante (WILKINS et al., 1997). Este possui afinidade menos seletiva para variantes estruturais dos peptídeos natriuréticos do que o NPR-A ou o NPR-B. Isto conduz à dedução de que o NPR-C funciona como um receptor de "clearance" para remover grandes quantidades de ANP da circulação, ou atua como um tampão hormonal, modulando a concentração plasmática e provavelmente local dos peptídeos natriuréticos, inclusive a do CNP

(PORTER et al., 1990; HOLCBERG et al., 1995; BRANDT et al., 1995). O BNP possui menor afinidade pelo receptor C em comparação com o ANP, o que pode explicar a maior meia vida do BNP na circulação (WILKINS et al., 1997).

O fato de o receptor C necessitar de endocitose e de internalização e a concentração desse não ser muito alta faz com que alguns autores questionem se esse processo contribui significativamente para a remoção do ANP da circulação (McQUEEN et al., 1993).

Embora esse receptor esteja primariamente envolvido no “clearance” e no metabolismo do ANP da circulação, algumas evidências sugerem que ele também possa participar da mediação de algumas ações do hormônio via modulação negativa da guanilato ciclase (WILKINS et al., 1997; MELO et al., 2000), exercer efeitos biológicos por meio de segundos mensageiros que não a guanosina 3’5’ monofosfato (LEVIN, 1993; HOLCBERG et al., 1995), afetar a atividade da fosfolipase C em alguns tecidos (WILKINS et al., 1997), participar do metabolismo e remodelamento ósseo (MELO et al., 2000), mediar as ações do ANP e outros peptídeos natriuréticos na proliferação celular, bem como mediar ações neuromodulatórias do ANP no Sistema Nervoso Central (LEVIN, 1993).

Os peptídeos natriuréticos circulantes são também inativados por endopeptidases neutras circulantes, presentes nas células tubulares renais e vasculares (LEVIN et al., 1998). As endopeptidases apresentam maior afinidade pelo CNP do que pelo

ANP; e, afinidade pelo BNP é muito menor que pelo dois outros peptídeos (WILKINS et al., 1997).

O NPR-A é expresso em grande número de tecidos, tais como pulmão, rins, supra-renais, coração, tecido adiposo, vasos sanguíneos e olhos; coexistindo em alguns sítios com a expressão do NPR-B (NAKAO et al., 1992b). Alguns autores têm demonstrado a expressão dos receptores A e B (NPR-A e NPR-B) em tecidos uterinos, incluindo decídua vera, córion, miométrio e placenta (ITOH et al., 1994a; Dos REIS et al., 1995).

O receptor B está presente principalmente na supra-renal, na hipófise e no cerebelo (WILCOX et al., 1991).

O receptor C é encontrado nos rins, supra-renais, coração fetal, endocárdio, ventrículo, átrio e cérebro (PORTER et al., 1990; WILCOX et al., 1991).

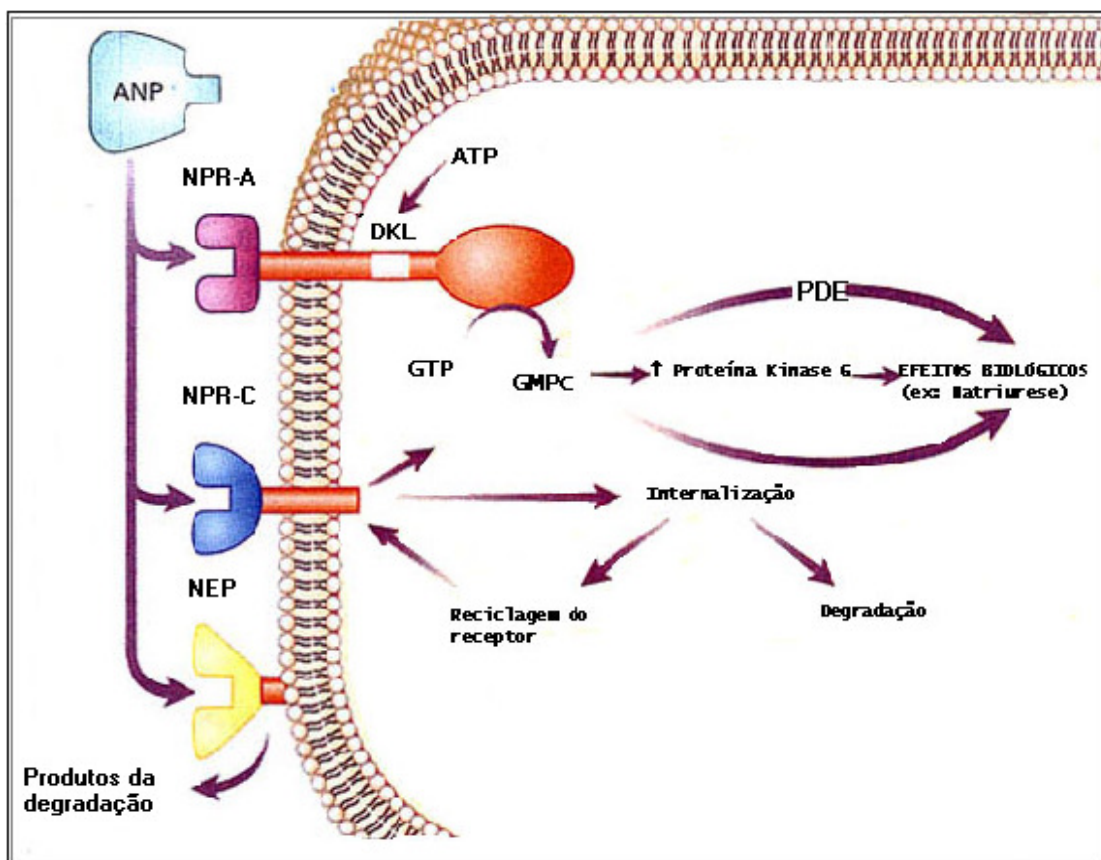


FIGURA 3 - Ações dos peptídeos natriuréticos nas células alvo

O Peptídeo Atrial Natriurético (ANP) se liga ao receptor A (NPR-A) e de uma maneira dependente de ATP e estimula a atividade guanilatociclase intrínseca do receptor. A guanosina monofosfato (GMPc) exerce seus efeitos biológicos indiretamente, através uma proteína kinase G dependente de GMPc ou de uma ou mais fosfodiesterases (PDE). A ligação do ATP depende de um sítio kinase -like (kinase-like domain) do receptor. O ANP se liga, também, ao NPR-C, quando é internalizado e degradado. O receptor C também pode ter funções sinalizadoras independentes. Finalmente, o ANP pode ser degradado pelas endopeptidases neutras (NEP), presentes nos rins e vasos.

FONTE - LEVIN et al., 1998.

2.2 Peptídeos natriuréticos e placenta

2.2.1 Generalidades

A placenta é um órgão vascular que une o feto à parede do útero materno, permitindo a passagem de materiais nutritivos e oxigênio para o sangue fetal e a eliminação de dióxido de carbono e resíduos nitrogenados (HOUAISS et al., 2001).

Na espécie humana, a placenta apresenta uma estrutura hemocorial, localizada entre duas circulações. A borda microvilosa do sinciciotrofoblasto é exposta ao sangue materno no espaço intervilososo e a borda placentária, o lado fetal ou fração vilamentosa, intimamente associada ao sangue fetal (HATJIS & GROGAN, 1988).

A placenta, tal como o cordão umbilical, não possui inervação (REILLY & RUSSELL, 1977). Por isso, acredita-se que o tônus vascular e a resistência ao fluxo de sangue devem ser, em sua maior parte, controlados, local ou sistemicamente, por fatores humorais (McQUEEN et al., 1993). Os sistemas renina-angiotensina, prostaciclina e catecolaminas estão, provavelmente, envolvidos na regulação do fluxo útero-placentário em gravidezes normais e complicadas por pré-eclâmpsia e CIUR (KUBLICKIENE et al., 1995).

Acredita-se que hormônios responsáveis pela regulação de íons e homeostasia de água tais como o ANP, também possam modular o tônus vascular na unidade materno-fetal e, conseqüentemente, a hemodinâmica feto-placentária (McQUEEN et al., 1993; CAI et al., 1993; SCOTT, 1993). Outro dado que corrobora essa especulação baseia-se na descoberta de receptores do ANP no tecido vascular feto-placentário (HATJIS & GROGAN, 1988).

2.2.2 Síntese placentária dos peptídeos natriuréticos e expressão gênica

As primeiras descrições da concentração sérica de ANP em grávidas (CUSSON et al., 1985) e, posteriormente, no sangue fetal (YAMAJI et al., 1986; CHEUNG et al., 1987) intrigaram os cientistas da época sobre a possível passagem transplacentária de ANP e as implicações deste fenômeno na unidade materno-fetal.

Em 1987, Wei e colaboradores observaram que a infusão de ANP radioativo em ratas prenhas causava aumento marcante e prolongado da concentração de ANP no plasma fetal (verificado pela presença de radioatividade nesse compartimento) e concluíram que o ANP atravessa a placenta (WEI et al., 1987).

Entretanto, Mulay e Varma, em 1989, utilizando ANP radioativo, provaram que não há passagem transplacentária do peptídeo íntegro e sim de fragmentos do

mesmo, o que pode justificar o achado de radioatividade no sangue fetal, relatado na publicação de WEI et al., 1987 (MULAY & VARMA, 1989).

Dois anos após, LEE & TSAI (1991) descreveram a primeira evidência da presença de ANP em tecido placentário e, também, no mesmo ano, CASTRO et al. (1991) demonstraram a presença de ANP no tecido placentário, membranas fetais e útero de ratos, utilizando a técnica de radioimunoensaio (RIE). Os autores verificaram ainda que a concentração placentária de ANP aumenta com a progressão da gestação.

HUANG et al. (1992), utilizando imunohistoquímica e hibridização "in situ" em placenta de ratos, comprovaram a síntese placentária do ANP, ao verificarem a presença do RNA mensageiro do pró-ANP (pró-ANP-mRNA) nos citotrofblastos. A presença desse pró-hormônio não foi verificada nos sinciciotrofblastos ou células coriônicas. Os autores verificaram, também, aumento da concentração placentária de ANP e do pró-ANP-mRNA com o avanço da gestação até o seu 16^o dia. A partir desta época da gestação, foi verificado aumento do irANP e diminuição do pró-ANP-mRNA (aproximadamente 1/13 do verificado no 16^o dia).

INGLIS et al. (1993), não verificaram evidências de armazenamento ou síntese de ANP em placentas, utilizando para tal o RIE, imunohistoquímica e a presença de RNA mensageiro para o mesmo peptídeo, em cultura de células de citotrofblastos.

LIM & GUDE (1995) confirmaram, novamente, a produção de ANP pela placenta, ao demonstrar a presença desse peptídeo pela técnica do RIE e mRNA do ANP pelo “Northern blot” no mesmo material. Os autores verificaram, ainda, que o pró-ANP-mRNA só foi detectado no citotrofoblasto. Sinciotrofoblasto e células coriônicas não expressam esse gene, o que confirma os achados de HUANG et al. (1992).

CAMERON et al. (1996) estudaram a presença dos três peptídeos (ANP, BNP e CNP) e de seus respectivos RNAs mensageiros na placenta de camundongos. Verificaram vasta presença de CNP ao redor dos grandes vasos maternos da decídua basal, enquanto a distribuição do BNP foi mais restrita, confinada à margem externa da decídua basal. O ANP não foi detectado na placenta de camundongos.

GRAHAM et al. (1996) demonstraram que o ANP é sintetizado pelo trofoblasto humano a termo (citotrofoblasto), especialmente o tecido trofoblástico extraviloso.

GUDE et al. (2000) demonstraram a presença de mRNA do ANP em placenta de humanos.

Pouco se sabe a respeito dos fatores envolvidos na regulação da produção dos peptídeos natriuréticos na unidade feto-placentária. Na literatura consultada encontrou-se somente um trabalho de ITOH et al. (1994b) que descreveu fatores envolvidos na regulação da síntese de BNP em células amnióticas. Os autores

verificaram influências do cortisol, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento e de transformação de células β na produção de BNP nessas células (ITOH et al., 1994b). A capacidade de produção de BNP pelas células amnióticas havia sido descrita no ano anterior pelo mesmo grupo (ITOH et al., 1993).

2.2.3 Ações dos peptídeos natriuréticos na placenta

Vários autores têm estudado o papel do ANP e BNP na circulação fetoplacentária. Para alguns (LEE & TSAI, 1991), esses hormônios exercem apenas função parácrina, modulando a produção de esteróides como na córtex adrenal, enquanto para outros, ocorre ação vasodilatadora direta do peptídeo nesse território (CHEMTOB et al., 1989; JANSSON, 1992; GRUNEWALD et al., 1994; McQUEEN et al., 1990a e 1993; HOLCBERG et al., 1995; STEBBING et al., 1996).

CHEMTOB et al. (1989), estudaram o efeito da infusão de ANP em modelo experimental de hipertensão em ratos e comparou os resultados com os obtidos no grupo controle. Os autores verificaram aumento do fluxo placentário após a infusão de ANP, sendo esse efeito mais pronunciado no grupo hipertenso.

JANSSON (1992) verificou que a infusão de ANP em baixas doses ocasionou aumento do fluxo útero-placentário sem alterar a pressão arterial, frequência

cardíaca, fluxo mioendometrial ou concentração plasmática de catecolaminas em modelo experimental de CIUR.

GRUNEWALD et al. (1994) demonstraram que a infusão de ANP, em baixas doses, em pacientes com pré-eclâmpsia, acarreta diminuição da pressão arterial e tendência ao aumento do fluxo sanguíneo útero-placentário.

A inibição do efeito vasoconstritor na vasculatura placentária humana induzido pela angiotensina II, NOLA -um inibidor da óxido nítrico sintetase- ou um mimético do tromboxano A_2 (U46619), têm sido assunto de várias publicações que tentam esclarecer as funções do ANP e BNP nos vasos humanos feto-placentários (McQUEEN et al., 1990a e 1993; HOLCBERG et al., 1995; STEBBING et al., 1996).

MARKENSON et al. (1995) demonstraram diminuição da resposta vasopressora induzida pela ANG II com a infusão de ANP. Entretanto, os autores salientam a necessidade de doses supra-fisiológicas para obter esse efeito.

2.2.4 Receptores dos peptídeos natriuréticos na placenta

Considerando-se o fato de o ANP afetar o controle de sal e água no organismo, vários autores têm investigado a presença de receptores desse hormônio na placenta, órgão de troca de fluidos e íons entre a mãe e o feto (SCOTT, 1993).

SEN (1986), em publicação original, descreveu a presença de receptores de ANP na placenta humana. Trabalho posterior verificou que a ação do ANP nesse tecido deve-se, em parte, à liberação de GMPc, com conseqüente fosforilação de uma proteína de membrana (SEN & ROY, 1986).

HATJIS & GROGAN (1988), utilizando a atividade da fosfatase alcalina e localização de receptores β adrenérgicos como marcadores para a fração microsomal (lado fetal) e membrana microvilosa (lado materno), demonstraram que o ANP liga-se, principalmente, à fração microsomal da placenta.

Em 1989, os mesmos autores verificaram aumento da afinidade dos receptores de ANP com o avanço da gestação (HATJIS et al., 1989a).

McQUEEN et al. (1990b e 1993) demonstraram a presença de dois subtipos de receptor de ANP nas artérias feto-placentárias humanas. Um subtipo liga-se ao CNP com alta afinidade e não ativa a guanilato ciclase, é, provavelmente, um receptor de "clearance" ; enquanto o outro está ligado à guanilato e é dez vezes menos responsivo ao BNP que ao ANP.

Estudos em humanos (SALAS et al., 1991) e em animais (SCOTT, 1993) demonstraram a presença de "binding" específicos de ANP tanto no lado materno como no lado fetal da placenta. Entretanto, achados compatíveis com receptores de "clearance" só foram encontrados no lado materno da placenta (SALAS et al., 1991).

ITOH et al. (1994a) demonstraram a produção de mRNA do receptor A na decídua vera, córion, miométrio e placenta. Entretanto, os autores não demonstraram a presença desse receptor no âmnion.

2.2.5 Peptídeos natriuréticos placentário e algumas intercorrências clínicas

HATJIS et al. (1989b) verificaram diminuição da afinidade dos receptores de ANP em placentas de pacientes portadoras de pré-eclâmpsia ainda, no mesmo ano, os autores demonstraram que o estímulo do ANP sobre a atividade da guanilato ciclase é menor nas placentas de pacientes com pré-eclâmpsia, quando comparado `a de gestantes normais (HATJIS & BOTTOMS, 1989).

McQUEEN et al. (1990b) demonstraram redução de cinco vezes no “binding” de alta afinidade do ANP em placentas de fetos portadores de Crescimento Intra-uterino Restrito (CIUR).

KINGDOM et al. (1994) verificaram aumento do número de receptores ligados a guanilato ciclase, em placentas de gravidezes complicadas por pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino restrito, sugerindo que o ANP possa mediar a vasodilatação na unidade feto-placentária.

GUDE et al. (2000) não encontraram diferença significativa na concentração do RNA mensageiro para ANP em placenta de pacientes portadoras de pré-

eclâmpsia quando se comparam os controles, tanto termo quanto pós-termo. Os autores concluíram que o desenvolvimento de pré-eclâmpsia não está associado a alterações da produção de mRNA na placenta.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

1. Determinar a presença e a concentração do peptídeo natriurético tipo B em placentas humanas.
2. Determinar a concentração de ANP em placentas humanas.
3. Estudar o comportamento do ANP e BNP em placentas de pacientes normotensas e hipertensas.
4. Estudar a influência de alguns fatores clínicos maternos e fetais na concentração placentária dos peptídeos natriuréticos (ANP e BNP), nos grupos de estudo.

4 PACIENTES EMÉRODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foram estudadas 83 gestações, acompanhadas na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de Janeiro de 2000 a Maio de 2001. As pacientes foram previamente informadas da pesquisa e incluídas somente aquelas que consentiram em participar. Para tanto, era sempre necessária a aquiescência oral e escrita, nos termos do consentimento informado apresentado no ANEXO A. O estudo teve aprovação do COEP do HC-UFMG.

O grupo foi formado por gestantes normotensas (N = 27) e hipertensas (N = 56), sendo as últimas portadoras de pré-eclâmpsia (sobreposta ou não à hipertensão arterial crônica).

4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Todas as gestações estudadas foram interrompidas eletivamente por cesariana no HC-UFMG.

O grupo de hipertensas foi constituído por grávidas que apresentavam pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica, conforme critérios do NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY (2000):

- Pré-eclâmpsia: definida como síndrome hipertensiva que ocorre após a 20^a semana de gestação, caracterizada por elevação dos níveis de pressão arterial e proteinúria. Na ausência de proteinúria, a elevação da pressão arterial deve ser acompanhada de sintomatologia clínica característica ou anormalidades laboratoriais.
- Pré-eclâmpsia com gestante previamente hipertensa: considera-se o agravamento súbito dos níveis pressóricos após a 20^a semana de gestação, em pacientes previamente controladas ou que apresentem anormalidades laboratoriais características de pré-eclâmpsia.

Foram excluídas do estudo gestantes que apresentaram intercorrências maternas e/ou fetais e aquelas cujos fetos eram malformados ou portadores de anomalias cromossômicas.

4.1.2 Caracterização do grupo de gestantes estudadas

A coleta de dados das pacientes seguiu protocolo específico do serviço de Medicina Fetal (ANEXO A).

A idade das pacientes variou de 17 a 43 anos, sendo a média de 28,7 e a mediana de 30 anos. O GRAF. 1 mostra a distribuição das pacientes de acordo com a idade.

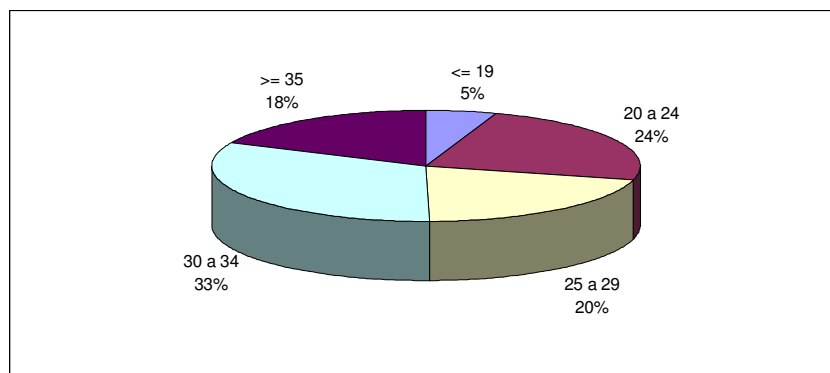


GRÁFICO 1 - Distribuição das pacientes por idade (em anos)

No GRAF. 2 estão demonstradas as distribuições das pacientes de acordo com a paridade.

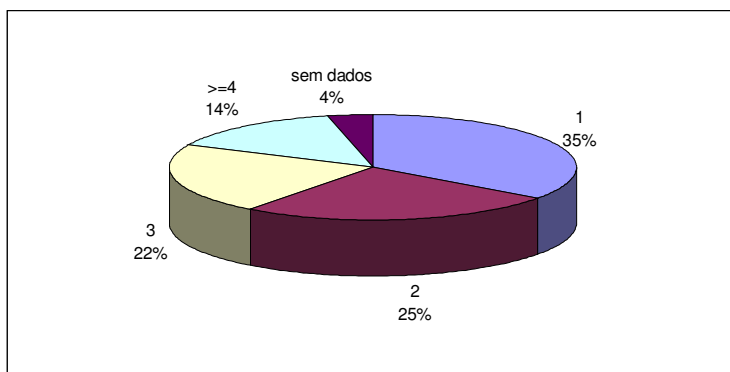


GRÁFICO 2 - Distribuição das pacientes por paridade

A idade gestacional, calculada pela data da última menstruação e confirmada por meio de exame ultra-sonográfico realizado antes da 20^a semana de gestação, variou de 27 a 42 semanas, média de 35,3 e mediana de 36,0 semanas. O GRAF. 3 mostra os valores da distribuição quanto à idade gestacional.

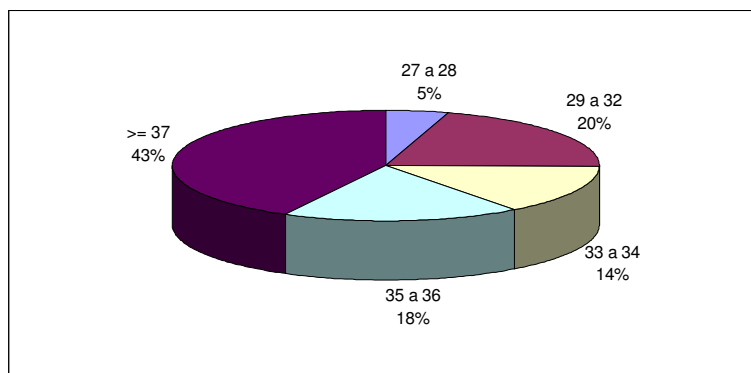


GRÁFICO 3 - Distribuição das pacientes de acordo com a idade gestacional (em semanas)

4.1.2.1 Caracterização das pacientes estudadas conforme níveis pressóricos

A medida da pressão arterial foi obtida com as pacientes em posição assentada, anteriormente à infusão de líquidos, no momento que antecedeu o ato cirúrgico, conforme protocolo descrito por VITRAL (2001) em sua tese de doutorado.

No GRAF. 4 e TAB. 1a (ANEXO A) estão demonstrados os valores de pressão arterial nos grupos de estudo.

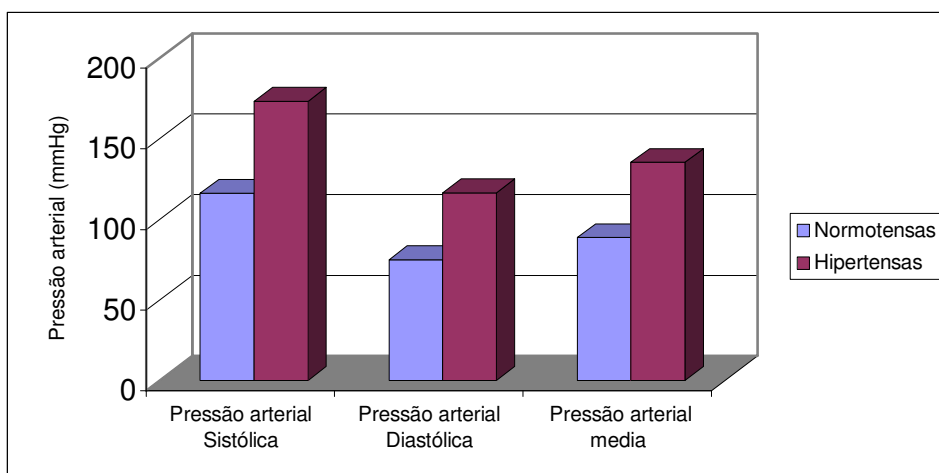


GRÁFICO 4- Valores médios da pressão arterial nos grupos de estudo

Na TAB. 1 encontra-se demonstrada a distribuição das pacientes segundo a indicação para inclusão no estudo.

TABELA 1

Distribuição das gestantes segundo a indicação para inclusão no estudo

Indicação para Participação no Estudo	Frequência	
	Absoluta	Porcentual
Pacientes normotensas	27	32,53
Pré-eclâmpsia	36	43,37
Pré-eclâmpsia associada à hipertensão arterial crônica	20	24,10
Total	83	100

4.1.2.2 Descrição dos parâmetros maternos estudados

As pacientes hipertensas tinham amostras de sangue venoso colhido na veia antecubital, no momento que antecedia o parto. Essas amostras foram utilizadas para avaliação da função renal (concentração sérica do ácido úrico, uréia, creatinina), hepática (concentração sérica do aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e lactato desidrogenado) e estudo hematológico (dosagem da hemoglobina e contagem de plaquetas).

Foi considerada alterada a função hepática, renal ou hematológica quando pelo menos um parâmetro, dentro de cada grupo descrito, encontrava-se alterado. Foram utilizados como referência os valores de normalidade citados no

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY (2000).

Os exames foram sempre realizados no Laboratório do Hospital das Clínicas, conforme protocolo específico deste setor.

As pacientes foram também avaliadas quanto ao resultado do exame Dopplerfluxométrico das artérias uterinas. A técnica para a realização dos exames foi baseada em trabalho publicado por ROTMENSCHI & HOBBS (1991) e reproduzido em nosso meio por AGUIAR (2000).

Foi utilizado o aparelho SONOACE da MEDISON, com doppler colorido e sondas setoriais de 3,5 e 5,0 mHz e filtro de 100Hz.

Para fins de análise, neste estudo, foi considerado exame anormal o que apresentava incisura diastólica na artéria uterina placentária.

4.1.2.3 Gravidade da doença hipertensiva

A associação entre a gravidade da doença materna, traduzida pela presença da Síndrome HELLP, eclâmpsia ou alteração do exame de fundo de olho (fundoscopia) foi avaliada. No grupo de pacientes estudadas, verificou-se a ocorrência de 6 exames de fundo de olho alterado, 4 casos de HELLP e 3 casos de eclâmpsia.

No ANEXO A (GRAF. 1a), encontra-se, ainda, a distribuição das pacientes quanto ao uso de fármacos.

4.1.3 Descrição dos parâmetros fetais/neonatais avaliados

A hemodinâmica fetal foi avaliada por meio da relação umbilico-cerebral à Dopplerfluxometria obstétrica conforme protocolo descrito em nosso meio por LEITE (1998) em sua tese de doutorado. Determinou-se o índice de pulsatilidade da Artéria Cerebral Média e da Artéria Umbilical. Foram considerados como fetos centralizados aqueles que apresentaram relação entre os índices de pulsatilidade – relação umbilico-cerebral - maior ou igual a um (ARDUINI et al., 1987; DEGANI et al., 1994).

Os valores da relação umbilico-cerebral variaram de 0,45 a 2,2, sendo a média de 1,014, mediana de 0,92 e o desvio padrão de 0,0451.

Os parâmetros clínicos neonatais estudados foram Apgar de 5^o minuto, peso ao nascimento e a codificação quanto à presença de CIUR (LUBCHENCO et al., 1963), avaliações estas feitas pelos neonatologistas na sala de parto.

A TAB. 2 e os GRAF. 5 e 6 apresentam, a caracterização dos neonatos quanto ao peso e índice de Apgar (5^o minuto).

TABELA 2
Características dos recém-natos

Variável	N	Valor mínimo	Valor máximo	Valor médio	Desvio padrão
Apgar de 5 ^o minuto	80	0	10	8,84	0,12
Peso ao nascimento	83	760	3750	2241	96,1

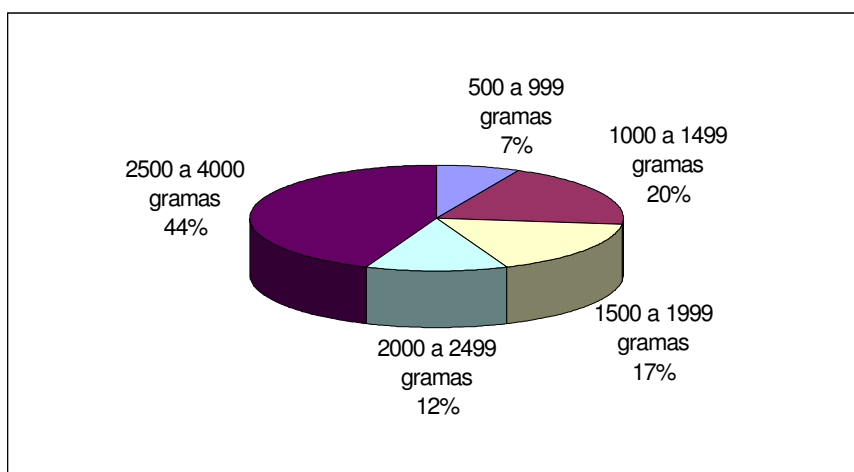


GRÁFICO 5 - Distribuição dos Recém-natos quanto ao Peso do Nascimento (N=83)

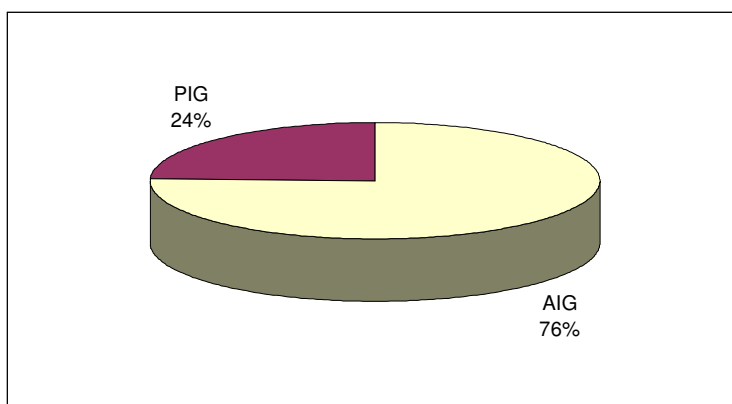


GRÁFICO 6 - Distribuição dos Recém-nascidos quanto à Classificação do Peso ao Nascimento (N=83)

4.2 Obtenção de sangue fetal e estudo gasométrico

Após a extração fetal, o cordão umbilical foi clampado com duas pinças e cortado e o recém-nato liberado para o atendimento pelo neonatologista. Uma terceira pinça foi utilizada para a clampagem do cordão próximo à placenta. Após a extração da placenta, esse material foi entregue “em bloco” a um examinador que procedeu à punção da veia umbilical e à retirada de um pequeno fragmento de placenta. O tempo transcorrido entre a saída completa do concepto e a obtenção do sangue não foi superior a 2 minutos.

Amostras de sangue venoso (de aproximadamente 1ml) foram colocadas em seringas estéreis (seringa de insulina), heparinizadas com a ponta da agulha coberta por borracha. As amostras foram então enviadas para a realização da gasometria, para ser determinado o pH, pO₂, pCO₂ e BE. O tempo transcorrido entre a coleta e a realização da gasometria nunca foi superior a 30 minutos. O sangue foi analisado em aparelho de gasometria ABL SYSTEM 620 - Blood Gas System (Radiometer - Compenhagen), no laboratório de urgência do Hospital das Clínicas da UFMG.

Os parâmetros gasométricos analisados foram: pH, pO₂, pCO₂ e BE. Entretanto, para fim de estudo estatístico, foi considerada apenas a determinação do pH e BE.

4.3 Obtenção de amostras de placenta

Fragmentos de placentas, medindo aproximadamente 2 x 2 cm, foram retirados do lado fetal da placenta, a 3 cm do cordão umbilical, após pequena incisão do córion. Esses fragmentos foram colocados rapidamente em compressa seca para retirada do sangue e, posteriormente, transferidos para tubos Eppendorff (FIG. 4). Após a coleta, esse material foi imediatamente armazenado em nitrogênio líquido até o transporte para freezer -80^o C, onde permaneceu até a data do processamento para dosagem dos Peptídeos Atriais (ANP e BNP).

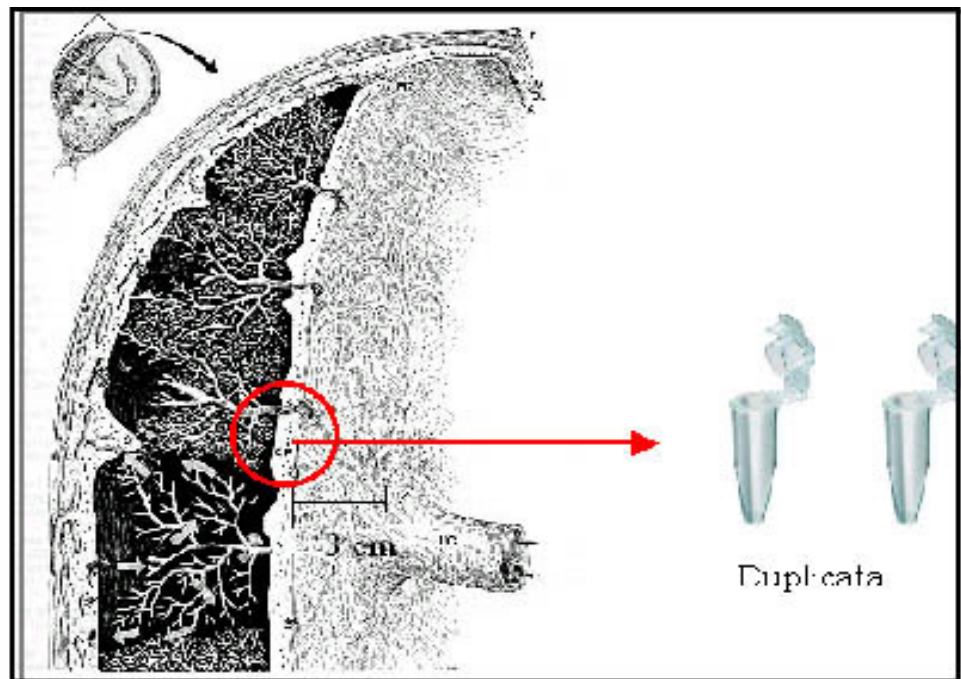


FIGURA 4 - Local de obtenção de material de placenta para estudo dos peptídeos natriuréticos.

4.4 Radioimunoensaio para determinação do ANP e BNP placentário

Para este trabalho, dosou-se a concentração do ANP e BNP na placenta utilizando o Radioimunoensaio, técnica de duplo anticorpo como descrita por GUTKOWSKA et al. (1987). Esses ensaios foram realizados no Laboratório de Endocrinologia do

Metabolismo do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG por um profissional que desconhecia o “banco de dados”.

As amostras de placenta foram retiradas do freezer, a -80°C e imediatamente pesadas e transferidas para tubos de ensaio que continham solução de ácido acético 0,1 N com inibidores de proteases (PMSF, Pepstatina e EDTA, 10^{-6} M). As amostras foram trituradas em homogenizador (EURO TURRAX - IKA LABORTECKNIK) e centrifugadas durante 30 minutos, a 2.000 g a 4°C (Centrífuga EPPENDORF, 5417R). Os peptídeos presentes no sobrenadante foram extraídos em coluna Sep-pack C18[®] (WATERS ASSOCIATES, MILIFORD, MA). Após a evaporação em centrífuga evaporadora (SPEED-VAC EPPENDORF), as amostras foram reconstituídas em tampão fosfato (fosfato de sódio 0.1M, pH 7.4, BSA 0.1%, NaN_3 0,01%, triton X-100 0,1%) para dosagens de ANP e BNP. Amostras de 100 μl foram incubadas “overnight” com 100 μl de anticorpo anti-ANP ou anti-BNP a 4°C . Adicionaram-se 100 μl de ^{125}I -ANP (20.000 cpm), que foram incubados por mais 24 horas.

A separação de imunocomplexo foi feita por precipitação com segundo anticorpo - soro de cabra, antigamaglobulina de coelho (gentilmente cedido pelo Prof. Dr. José Antunes Rodrigues – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto). Após duas horas, em temperatura ambiente, adicionou-se 1ml de polietilnoglícol 12.5%, em água. Os tubos foram centrifugados por 20 min a 3000 rpm, 4°C , e a radioatividade do imunocomplexo, determinada por contador gama (LKB [®]).

A iodinação do ANP (Ser 99- Tyr 126) e do BNP humano - [Tyr]⁰ – BNP-32 (PENINSULA LABORATORIES INC., CA, USA) foi realizada pelo método de lactoperoxidase com I 125- sódico, como descrito por GUTKOWSKA et al. (1987). A purificação da fração monoiodada foi realizada por HPLC (cromatografia líquida de alta pressão).

As concentrações de ANP e BNP na placenta foram determinadas em experimento único, sendo a variação intra-ensaio de aproximadamente 9%.

4.5- Modelo do estudo

Estudo prospectivo e transversal do tipo caso controle, desenvolvido no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de fevereiro de 2000 a maio de 2001.

4.6 Análise Estatística

Para estudo das correlações entre a concentração placentária dos peptídeos e os fatores maternos-fetais foi utilizada a análise de regressão simples e para a

comparação das médias da concentração dos peptídeos nos grupos de estudo, foi utilizado o teste T. Utilizou-se para este estudo, o programa estatístico Minitab, versão 10.0 (Minitab Inc., State College, PA).

O valor $P \leq 0.05$ foi considerado, estatisticamente, significativo.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Das 83 amostras colhidas para estudo da concentração placentária dos peptídeos, foi possível mensurar o ANP e BNP em 56 delas (18 de normotensas e 38 de hipertensas para o grupo em que foi dosado o ANP; 20 de normotensas e 36 de hipertensas para o grupo em que foi dosado o BNP). O número menor de casos dosados, em relação ao total de amostras colhidas, foi decorrente das perdas que ocorreram durante o processo de padronização do ensaio e das dosagens.

5.1 Concentração placentária de ANP e fatores clínicos materno-fetais

5.1.1 Concentração placentária de ANP

A concentração de ANP variou de 0,10 a 3,83 sendo a mediana de 0,455 pg do peptídeo/mg de proteína solúvel (TAB. 3).

TABELA 3
Concentração placentária de ANP

Concentração de ANP em tecido placentário (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel) N=56				
Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
0,10	3,83	0,866	0,455	0,865

5.1.2 Concentração placentária de ANP nos grupos de estudo

Na TAB. 4, está representado o valor da concentração placentária de ANP no grupo de pacientes normotensas e hipertensas. Não se observou diferença significativa na concentração placentária de ANP quando comparados os dois grupos.

TABELA 4
Concentração placentária de ANP em relação aos grupos de estudo

Grupo de Pacientes	Concentração de ANP placentário (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
	Média	Desvio padrão	Teste T (Valor p)
Normotensas (N= 18)	0,881	0,684	0,92 (NS)
Hipertensas (N= 38)	0,859	0,947	

A análise estatística, considerando o tipo de hipertensão (Pré-eclâmpsia ou Pré-eclâmpsia associada à hipertensão arterial crônica), também não mostrou significância estatística (TAB. 1b - ANEXO B).

5.1.3 Correlação entre a concentração placentária de ANP e parâmetros clínicos maternos

5.1.3.1- ANP placentário e algumas características clínicas maternas

Para estudo da correlação entre o conteúdo do ANP placentário e as características clínicas maternas, foi utilizada a regressão linear simples, para a qual foi necessária a transformação logarítmica dos valores da concentração do ANP. O teste de normalidade para esta transformação encontra-se demonstrado no GRAF. 1b (ANEXO B).

Na TAB. 5, estão expressos os resultados da reta da regressão em relação às características clínicas analisadas. Conforme pode ser observado, não foram verificadas correlações significativas entre as variáveis e a concentração placentária de ANP.

TABELA 5
Correlação entre os parâmetros clínicos maternos e a
concentração placentária de ANP

Variável	Reta da Regressão	R² (%)	Valor p
Idade materna (anos)	Log10 ANP = - 0.265 + 0.00007 Idade	0,0	0,994 (NS)
Idade gestacional - IG (semanas)	Log10 ANP = 0.442 - 0.0205 IG	3,2	0,19 (NS)
Pressão Arterial Sistólica - PAS (mmHg)	Log10 ANP = - 0.249 - 0.00013 PAS	0,0	0,94 (NS)
Pressão Arterial Diastólica -PAD (mmHg)	Log10 ANP = - 0.219 - 0.00048 PAD	0,0	0,845 (NS)
Pressão Arterial Média - PAM (mmHg)	Log10 ANP = - 0.229 - 0.00033 PAM	0,0	0,881 (NS)

NOTA: Resultado expresso em log₁₀ (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)

Da mesma forma que foi estudada a correlação entre as variáveis maternas e a concentração placentária de ANP no grupo total de pacientes, fez-se, também, a análise no subgrupo de pacientes normotensas e hipertensas. Os resultados encontrados não diferem dos expostos anteriormente (TAB. 2b e 3b - ANEXO B).

5.1.3.2 Correlação da concentração placentária do ANP e alguns parâmetros da propedêutica materna

O estudo da concentração de ANP, de acordo com o resultado da função renal, hepática e estudo hematológico, encontra-se sumarizado na TAB. 6. Não foi verificada associação estatisticamente significativa entre alteração dos parâmetros descritos e conteúdo de ANP na placenta.

TABELA 6

Concentração placentária de ANP em relação a alguns parâmetros laboratoriais do grupo hipertenso

Parâmetro Avaliado	Codificação Quanto ao Resultado do Exame	N	Concentração Placentária de ANP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
			Média	Desvio Padrão	Valor p
Função Hepática	Normal	14	1,12	1,21	0,34
	Alterado	21	0,756	0,78	
Função Renal	Normal	18	0,96	1,08	0,60
	Alterado	19	0,795	0,843	
Parâmetro Hematológico	Normal	31	0,888	0,952	0,71
	Alterado	7	0,731	0,988	

Nota: N=38

Quando analisado o resultado do exame dopplerfluxométrico da artéria uterina em relação ao conteúdo de ANP na placenta, verificou-se aumento da concentração

de ANP na placenta de pacientes hipertensas que apresentaram exame alterado, quando comparado ao grupo que possuía exame normal (TAB. 7 e GRAF. 7).

TABELA 7

Concentração placentária de ANP em relação ao resultado do Doppler de artéria uterina

Grupo de Pacientes	Codificação Quanto ao Resultado do Exame		Concentração Placentária de ANP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
	N		Média	Desvio Padrão	Valor p
Pacientes Normotensas	Normal	8	0,905	0,805	0,44 (NS)
	Alterado	3	1,27	0,56	
Pacientes Hipertensas	Normal	12	0,454	0,392	0,022 (p< 0,05)
	Alterado	19	1,17	1,16	

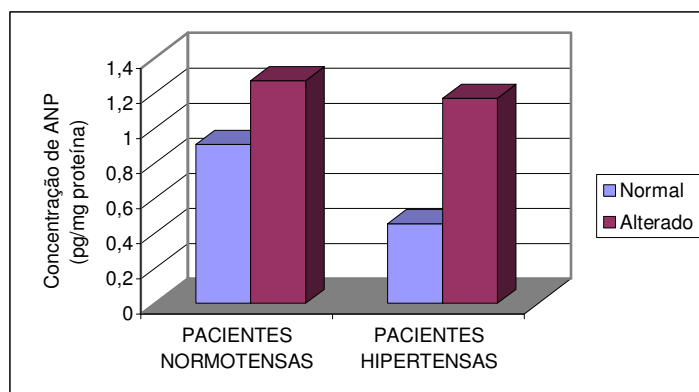


GRÁFICO 7 - Concentração média de ANP placentário de acordo com o resultado do Doppler das artérias uterinas

5.1.3.3 ANP placentário e alguns aspectos de gravidade da doença materna

A associação entre a gravidade da doença materna, traduzida pela presença da Síndrome HELLP, eclâmpsia ou alteração da fundoscopia, e as concentrações placentárias de ANP estão sumarizadas na TAB. 8. As pacientes que apresentaram HELLP ou alteração da fundoscopia possuíam ANP na placenta em quantidade significativamente menor que as pacientes que não apresentaram alterações destes parâmetros.

TABELA 8

Concentração placentária de ANP em relação à gravidade da doença materna

Critério De Gravidade	Codificação quanto à presença de complicações		Concentração placentária de ANP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
		N	Média	Desvio padrão	Valor p
HELLP	Sim	4	0,302	0,124	0,0014 (p < 0,05)
	Não	34	0,924	0,981	
Eclâmpsia	Sim	2	1,02	1,02	0,86 (NS)
	Não	36	0,85	0,957	
Fundoscopia	Normal	29	0,98	1,05	0,015 (p < 0,05)
	Alterada	4	0,452	0,133	

NOTA: Grupo hipertenso - N= 38

5.1.3.4 Correlação entre a concentração do ANP placentário e o uso materno de alguns fármacos

Na TAB. 9, encontram-se expostos os resultados do teste de médias da concentração tecidual de ANP em relação ao uso de medicamentos no grupo hipertenso. Não foi verificada significância estatística quando comparados os valores da concentração de ANP em amostras de placentas de pacientes que usaram ou não alguns fármacos, para controle clínico do quadro hipertensivo.

TABELA 9
Concentração placentária de ANP em relação
ao uso de fármacos de controle do quadro hipertensivo

Fármacos	Codificação quanto ao Uso de Fármacos		Concentração Placentária de ANP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
		N	Média	Desvio padrão	Valor p
Uso de Hipotensores Diversos	Sim	24	0,958	0,956	0,41 (NS)
	Não	14	0,689	0,941	
Nifedipina	Sim	12	1,01	1,03	0,52 (NS)
	Não	26	0,788	0,916	
Sulfato de Magnésio	Sim	26	0,785	0,967	0,48 (NS)
	Não	12	1,019	0,922	

NOTA: N= 38

5.1.4 Concentração do ANP placentário conforme os parâmetros fetais/neonatais estudados

5.1.4.1 ANP placentário e Doppler fetal

Na TAB. 10 e nos GRAF. 8 e 9, encontram-se demonstrados os resultados obtidos na estimativa da reta de regressão da concentração placentária de ANP e o valor da relação umbilico-cerebral ao Doppler no grupo de pacientes hipertensas e normotensas. A estimativa da reta de regressão somente apresentou significância estatística no grupo de hipertensas.

TABELA 10
Correlação entre a relação umbilico-cerebral ao doppler e a
concentração placentária de ANP

Relação Umbílico-Cerebral (U/C) ao Doppler	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor p
Grupo de Fetos de Normotensas	Log 10 ANP = - 0.351 + 0.163 U/C	0,9	0,781 (NS)
Grupo de Fetos de Hipertensas	Log10 ANP =- 0.810 + 0.468 U/C	19,1	0,008 (p<0,05)

NOTA: Resultado expresso em log₁₀ (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)

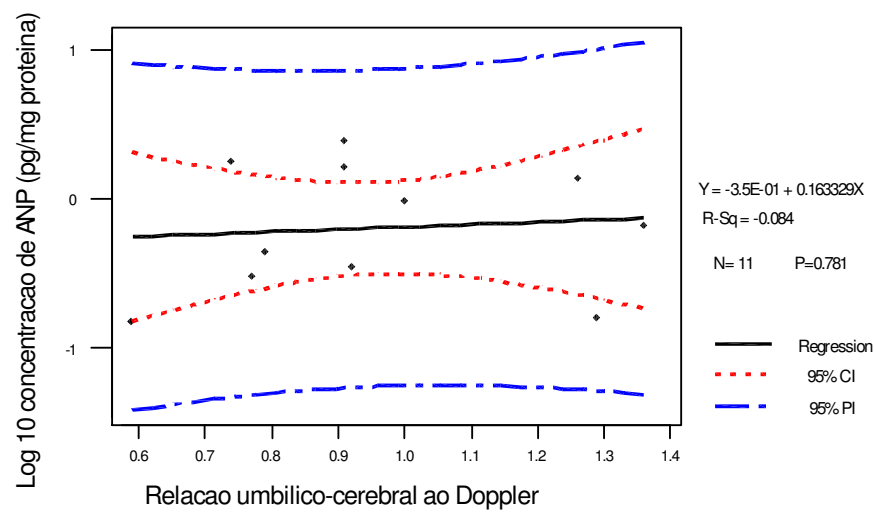


GRÁFICO 8 - Correlação entre a concentração de ANP e o resultado da relação umbilico-cerebral ao Doppler, no grupo de fetos de mães normotensas.

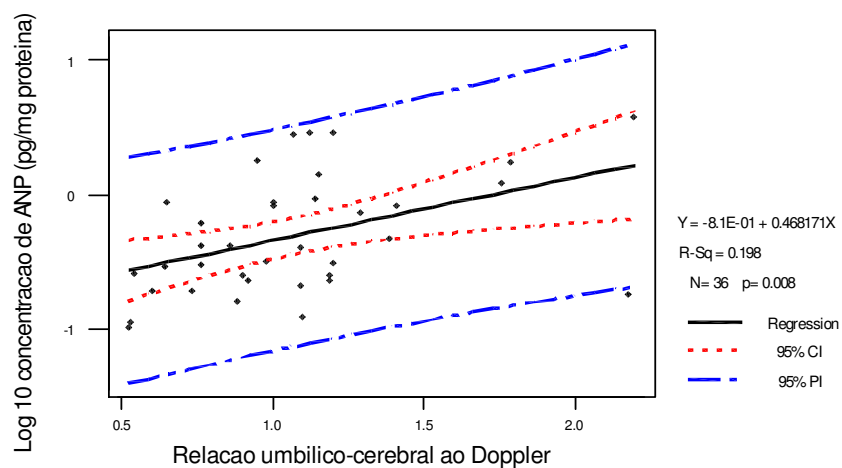


GRÁFICO 9 - Correlação entre a concentração de ANP e o resultado da relação umbilico-cerebral ao Doppler, no grupo de fetos de mães hipertensas

O resultado da concentração de ANP na placenta foi também estudado codificando-se a relação umbilico-cerebral ao Doppler em normal e alterada (TAB.11). De forma semelhante ao exposto acima, na estimativa da reta de regressão, só foi verificada significância estatística quando foi analisado o grupo de pacientes hipertensas.

TABELA 11
Concentração placentária de ANP em relação ao resultado do doppler fetal

Doppler Fetal	Centralizado		Concentração placentária de ANP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
		N	Média	Desvio padrão	Valor p
Grupo de Fetos de Normotensas	Sim	4	0,793	0,507	0,61 (NS)
	Não	7	1,023	0,929	
Grupo de Fetos de Hipertensas	Sim	20	1,16	1,11	0,01 (p < 0,05)
	Não	16	0,408	0,421	

5.1.4.2 ANP placentário e alguns parâmetros clínicos e laboratoriais fetais e neonatais

As TAB. 12 e 13 mostram o resultado das correlações entre os parâmetros clínicos fetais e a concentração placentária de ANP nos grupos de estudo. Somente foi verificada associação significativa entre Apgar de 5^o minuto e a concentração placentária de ANP, no grupo de hipertensas (GRAF. 10).

TABELA 12

Correlação entre os parâmetros clínicos fetais/neonatais e a concentração placentária de ANP no grupo de pacientes normotensas

Variável	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor P
Apgar 5 ^o minuto	Log10 ANP = - 1.7 - 0.46 Apgar5	0,2	0,866 (NS)
Peso fetal (gramas)	Log10 ANP = - 2.7 - 0.00120 Peso	0,2	0,846 (NS)
pH sangue fetal	Log10 ANP= 315 - 44 Ph	0,1	0,879 (NS)
BE sangue fetal	Log10 ANP = - 15.6 + 2.14 BE	1,1	0,683 (NS)

NOTAS: Resultado expresso em log₁₀ (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel). N=18

TABELA 13

Correlação entre os parâmetros clínicos fetais/neonatais e a concentração placentária de ANP no grupo de pacientes hipertensas

Variável	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor P
Apgar 5 ^o minuto	Log10 ANP = 3.35 - 0.413 Apgar5	21,6	0,004 (p < 0,05)
Peso fetal (gramas)	Log10 ANP = - 0.113 -0.000105 Peso	3,3	0,280 (NS)
pH sangue fetal	Log10 ANP= 14.5 - 2.07 pH	22,5	0,197 (NS)
BE sangue fetal	Log10 ANP = - 0.307 - 0.0240 BE	4,0	0,607 (NS)

NOTAS: Resultado expresso em log₁₀ (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel). N= 38

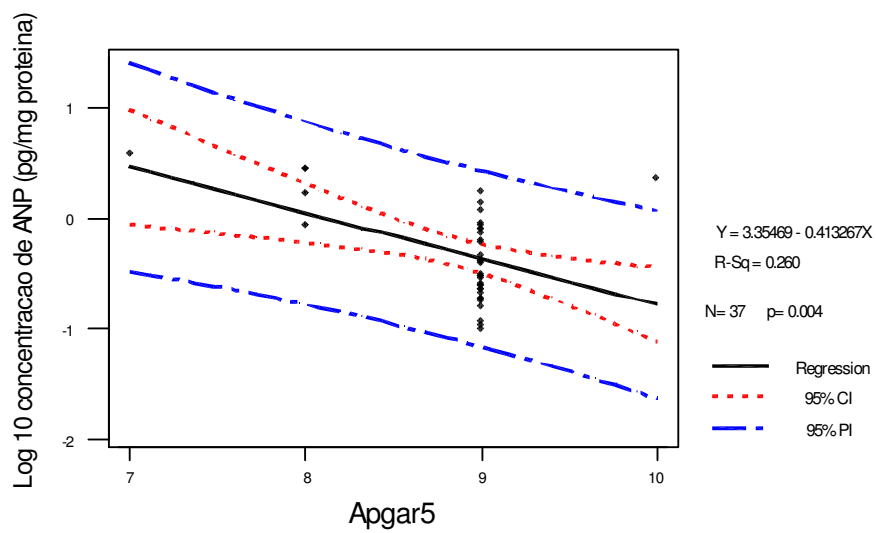


GRÁFICO 10 - Correlação entre a concentração de ANP e o Apgar 5^o minuto no grupo de Recém-natos de mães hipertensas.

5.2 Concentração placentária de BNP e fatores clínicos materno-fetais

5.2.1 Concentração placentária de BNP

A concentração placentária de BNP, obtida em 56 amostras de placentas, variou de 4,60 a 61,40 pg do peptídeo/mg de proteína solúvel, sendo a mediana de 17,21 pg do peptídeo/mg de proteína solúvel (TAB. 14).

TABELA 14
Concentração placentária de BNP

Valores da concentração de BNP em tecido placentário (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel) N=56				
Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
4,60	61,40	20,26	17,21	13,36

5.2.2 Concentração placentária de BNP nos grupos de estudo

Na TAB. 15, encontram-se ilustrados os valores da concentração placentária de BNP, nos grupos de normotensas e hipertensas. A comparação entre os grupos não mostrou significância estatística.

TABELA 15

Concentração placentária de BNP em relação aos grupos de estudo

Grupo de Pacientes	Concentração de BNP Placentário (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
	Média	Desvio padrão	Teste T (Valor p)
Normotensas (N= 20)	17,4	12,6	0,23
Hipertensas (N= 36)	21,9	13,7	

A análise estatística, considerando o tipo de hipertensão (Pré-eclâmpsia isolada ou associada à hipertensão arterial crônica), também não mostrou significância estatística (TAB. 1c – ANEXO C).

5.2.3 Correlação entre a concentração placentária de BNP e fatores clínicos maternos

5.2.3.1 BNP placentário e algumas características clínicas maternas

De maneira semelhante ao estudo estatístico realizado em relação à concentração de ANP, foi avaliada a correlação entre as variáveis materno-fetais e a concentração de BNP na placenta. Também para este peptídeo, foi necessária a transformação logarítmica dos valores da concentração do BNP placentário (pg

peptídeo/ mg de proteína solúvel) para o estudo estatístico de regressão linear simples. O teste de normalidade da transformação encontra-se demonstrado no GRAF. 1c (ANEXO C).

Constatou-se correlação inversa, estatisticamente significativa, entre a concentração de BNP placentário e a idade gestacional ($p < 0,05$) – GRAF. 11. Os demais parâmetros avaliados não apresentaram significância estatística (TAB. 16). Esse resultado foi semelhante ao observado quando analisado o grupo de hipertensas (TAB. 2c – ANEXO C).

TABELA 16
Correlação entre os parâmetros clínicos maternos e a
concentração placentária de BNP

Variável	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor P
Idade Materna (anos)	Log10 BNP = 1.07 + 0.00520 Idade	1,2	0,422 (NS)
Idade Gestacional – IG (semanas)	Log10 BNP = 2.36 - 0.0318 IG	20,0	0,001 ($p < 0,05$)
Pressão arterial sistólica – PAS (mmHg)	Log10 BNP = 1.07 + 0.00104 PAS	1,5	0,365 (NS)
Pressão arterial diastólica-PAD (mmHg)	Log10 BNP = 1.11 + 0.00116 PAD	1,0	0,462 (NS)
Pressão arterial média -PAM (mmHg)	Log10 BNP= 1.09 + 0.00117 PAM	1,3	0,411 (NS)

NOTA: Resultado expresso em \log_{10} (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)

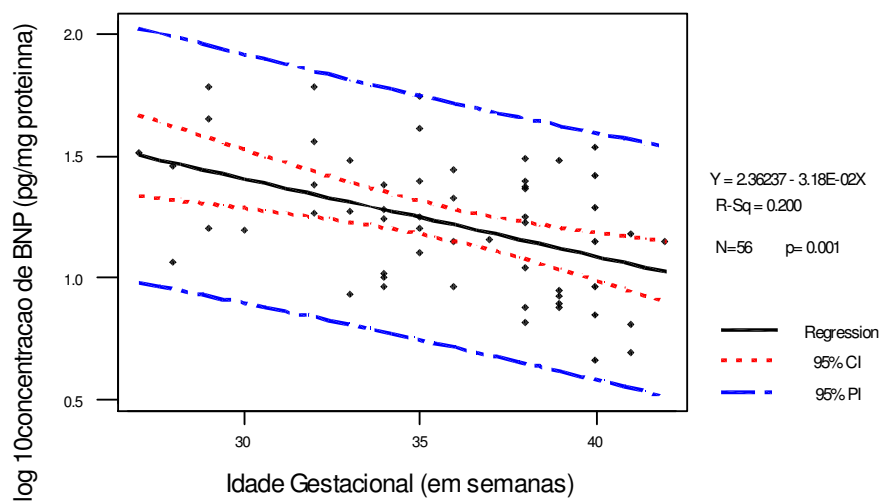


GRÁFICO 11 - Correlação entre a concentração de BNP e a idade gestacional (em semanas)

5.2.3.2 Correlação da concentração placentária do BNP e alguns parâmetros da propedêutica materna

O conteúdo de BNP placentário foi analisado dividindo-se as amostras de placentas de acordo com o resultado materno da função renal, hepática e estudo hematológico. Não foi verificada associação estatisticamente significativa do conteúdo de BNP na placenta e alteração destes parâmetros (TAB.17).

TABELA 17

Concentração placentária de BNP em relação a alguns parâmetros laboratoriais do grupo hipertenso

Parâmetro Avaliado	Codificação Quanto ao Resultado do Exame	N	Concentração Placentária de BNP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
			Média	Desvio padrão	Valor p
Função Hepática	Normal	15	20,5	14,1	0,73
	Alterado	16	22,2	11,8	
Função Renal	Normal	15	21,6	15,7	0,93
	Alterado	19	22,1	12,5	
Parâmetro Hematológico	Normal	31	23,0	14,1	0,104
	Alterado	5	14,77	9,4	

NOTA: N=36

A TAB. 18 demonstra o resultado do Doppler da Artéria Uterina em relação à concentração tecidual de BNP. Diferentemente do ANP, não foi verificado

aumento da concentração de BNP na placenta de pacientes que possuíam exame alterado, quando comparado ao grupo que possuía exame normal tanto no grupo de normotensas quanto de hipertensas.

TABELA 18

Concentração placentária de BNP em relação ao resultado do doppler de artéria uterina

Grupo De Pacientes	Codificação quanto ao resultado do exame		Concentração placentária de BNP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
		N	Média	Desvio padrão	Valor p
Pacientes Normotensas	Normal	9	17,33	8,01	0,10 (NS)
	Alterado	3	11,01	3,69	
Pacientes Hipertensas	Normal	12	17,30	8,85	0,20 (NS)
	Alterado	19	23,0	15,4	

5.2.3.3 BNP placentário e alguns aspectos de gravidade da doença materna

Não foi verificada associação estatística entre a gravidade da doença materna e o conteúdo de BNP na placenta (TAB. 19).

TABELA 19

Concentração placentária de BNP em relação à gravidade da doença materna

Critério de Gravidade	Codificação Quanto a Presença de Complicações		Concentração Placentária de BNP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
		N	Média	Desvio Padrão	Valor p
HELLP	Sim	3	18,4	10,8	0,65 (NS)
	Não	31	22,0	14,3	
Eclâmpsia	Sim	2	36,0	28,3	0,59 (NS)
	Não	34	21,0	12,8	
Fundoscopia	Normal	20	21,6	13,6	0,37 (NS)
	Alterada	4	16,54	8,44	

NOTAS: Grupo hipertenso – N= 36

5.2.3.4 Correlação da concentração do BNP placentário e o uso materno de alguns fármacos

Na TAB. 20, encontram-se expostos os resultados do teste de médias da concentração tecidual de BNP em relação ao uso de medicamentos no grupo hipertenso. Verificou-se aumento da concentração de BNP no grupo de pacientes que usaram mais de um medicamento para controle do quadro hipertensivo, quando comparado esse grupo ao que utilizou apenas um, ou nenhum fármaco para controle do quadro clínico.

TABELA 20
Concentração placentária de BNP em relação
ao uso de fármacos para tratamento clínico

Fármacos	Codificação Ao Uso De Fármacos	Quanto	Concentração Placentária de BNP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
			N	Média	Desvio Padrão
Uso de mais de um hipotensor	Sim	18	24,9	14,3	0,051
	Não	17	16,66	9,03	
Nifedipina	Sim	8	22,9	17,0	0,84
	Não	28	21,6	13,0	
Sulfato de Magnésio	Sim	24	20,4	12,9	0,42
	Não	12	24,7	15,4	

NOTA: N= 38

5.2.4 Concentração do BNP placentário conforme os parâmetros fetais/neonatais estudados

5.2.4.1 BNP placentário e o Doppler fetal

Na TAB. 21, encontra-se demonstrado o resultado obtido na estimativa da reta de regressão da concentração placentária de BNP em relação ao valor da relação umbilico-cerebral ao Doppler no grupo de pacientes hipertensas e normotensas. A estimativa da reta de regressão não apresentou significância estatística em nenhum dos grupos avaliados.

TABELA 21
Correlação entre a relação umbílico-cerebral ao Doppler e a
concentração placentária de BNP

Relação Umbílico-Cerebral (U/C) ao Doppler	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor p
Grupo de Fetos de Normotensas	Log10 BNP = 1.09 + 0.105 U/C	2,4	0,633 (NS)
Grupo de Fetos de Hipertensas	Log10 BNP = 1.07 + 0.182 U/C	6,2	0,148 (NS)

NOTA: Resultado expresso em log₁₀ (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)

O resultado da concentração de BNP na placenta, codificando-se a relação umbílico-cerebral ao Doppler como normal ou alterada, encontra-se demonstrado na TAB. 22. De forma semelhante ao exposto acima na estimativa da reta de regressão, não foi verificada diferença significativa quando comparada a concentração de BNP nos grupos estudados.

TABELA 22
Concentração placentária de BNP em relação ao resultado do Doppler fetal

Doppler Fetal	Centralizado		Concentração placentária de BNP (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
		N	Média	Desvio padrão	Valor p
Grupo de fetos de normotensas	Sim	4	17,2	10,4	0,72
	Não	8	20,3	17,4	
Grupo de fetos de hipertensas	Sim	12	25,4	16,2	0,26
	Não	23	19,2	11,7	

5.2.4.2 BNP placentário e alguns parâmetros clínicos e laboratoriais fetais e neonatais

As TAB. 23 e 24 mostram os resultados das correlações entre parâmetros clínicos fetais/neonatais e a concentração placentária de BNP nos grupo de estudo. Verificou-se associação significativa entre o peso ao nascimento e a concentração placentária de BNP somente no grupo de hipertensas (GRAF. 12).

TABELA 23

Correlação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais fetais/neonatais e a concentração placentária de BNP no grupo de pacientes normotensas

Variável	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor p
Apgar 5 ^o minuto	Log10 BNP = 0.40 + 0.084 Apgar5	0,5	0.766 (NS)
Peso fetal (gramas)	Log10 BNP = 1.41 -0.000084 Peso	4,3	0.379 (NS)
pH sangue fetal	Log10 BNP= 7.9 – 0.92 pH	0,4	0.794 (NS)
BE sangue fetal	Log10 BNP = 0.992 – 0.0384 BE	1,8	0.575 (NS)

NOTAS: Resultado expresso em log₁₀ (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel). N= 20

TABELA 24

Correlação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais fetais/neonatais fetais e a concentração placentária de BNP no grupo de pacientes hipertensas

Variável	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor p
Apgar 5º minuto	Log10 BNP = 1.82 - 0.0641 Apgar5	1,3	0.525 (NS)
Peso fetal (gramas)	Log10 BNP = 1.60 - 0.000180 Peso	26,6	0.002 (p < 0,05)
PH sangue fetal	Log10 BNP= 7.8 - 0.90 pH	2,4	0.583 (NS)
BE sangue fetal	Log10 BNP = 1.02 - 0.0347 BE	12,7	0.192 (NS)

NOTAS: Resultado expresso em log₁₀ (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel). N= 36

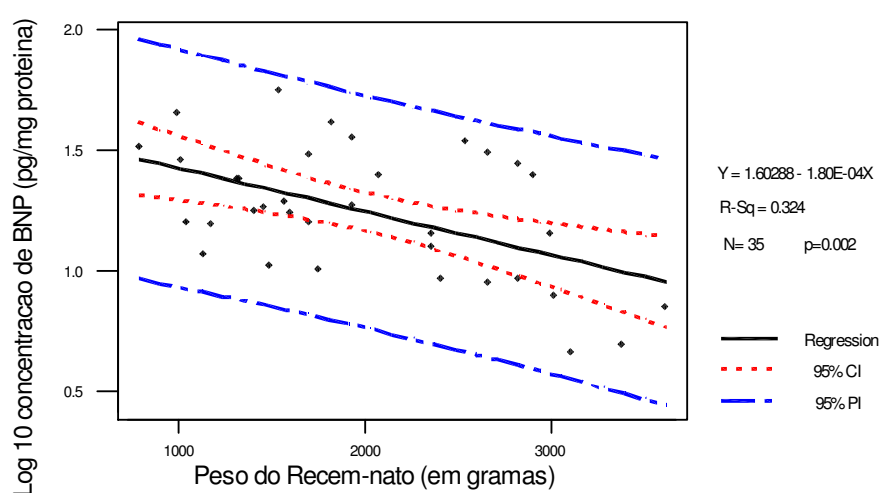


GRÁFICO 12 - Correlação entre a concentração placentária de BNP e o peso do recém-nato (em gramas) no grupo de hipertensas

6 COMENTÁRIOS

6 COMENTÁRIOS

Apesar dos avanços recentes e notórios da pesquisa médica, especialmente na área da obstetrícia, a base fisiopatológica de algumas doenças constitui, ainda, um enigma para os pesquisadores. Até este momento, doenças como o CIUR e a pré-eclâmpsia são importantes fatores de risco para o binômio materno-fetal sem que haja o devido esclarecimento fisiopatológico.

A pré-eclâmpsia, que compromete aproximadamente 7% de todas as gravidezes, permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e fetal (SIBAI, 1992). Essa é uma doença complexa que envolve, potencialmente, todos os sistemas orgânicos. Apesar de décadas de intensas pesquisas, a patogênese dessa condição permanece, apenas, parcialmente compreendida. Isquemia placentária, má adaptação imune e fatores genéticos estão, provavelmente, envolvidos na gênese da doença (DEKKER & SIBAI, 1998).

O desenvolvimento apropriado da placenta humana requer adequada invasão das artérias espirais maternas pelas células trofoblásticas, o que causa o desaparecimento gradual do tecido muscular e elástico da parede dos vasos. Uma

invasão trofoblástica inadequada parece ser o defeito primário na placentação que ocorre nas pacientes pré-eclâmpicas. Conseqüentemente, as artérias espirais não sofrem transformação suficiente de vasos de baixa capacitância e alta resistência para vasos de alta capacitância e baixa resistência, podendo resultar em hipóxia ou isquemia do leito placentário. Postula-se que, nos casos de placentação defeituosa, um fator é liberado da placenta, supostamente sob a influência da isquemia. Este fator resulta na disfunção vascular caracterizada, principalmente, por um distúrbio endotelial generalizado, que conduz à síndrome clínica da pré-eclâmpsia (TORRY et al., 1998; VANWIJK et al., 2000).

A relação entre pré-eclâmpsia e a concentração placentária de ANP é desconhecida. Nessa doença, alterações na produção de ANP pela placenta podem ter implicações importantes na fisiopatologia e na função hemodinâmica placentária. O aumento da produção de ANP pode contribuir para a função compensatória na circulação materna e/ou placentária. Por outro lado, a redução da produção de ANP pode cooperar para a desigualdade endócrina por meio do aumento de vasoconstritores, que, como se sabe, ocorre na placenta durante a pré-eclâmpsia. É concebível que adequada circulação útero-placentária e feto-placentária depende da manutenção de níveis críticos de ANP (GRAHAM et al., 1996).

Inicialmente, este trabalho teve como objetivo tanto comprovar a presença de ANP e BNP na placenta de pacientes normotensas e de portadoras de pré-eclâmpsia

como estudar o comportamento desses peptídeos placentários nas duas situações.

Posteriormente, buscou-se identificar fatores clínicos maternos e/ou fetais que apresentassem correlação com estes hormônios. Dessa forma, procurou-se esclarecer alguns determinantes da concentração placentária e elucidar o papel desses hormônios nas gravidezes normal e complicada por pré-eclâmpsia.

Os dados da literatura médica em relação à concentração de ANP na placenta são escassos, e inexistentes no que diz respeito ao BNP. Em uma busca sobre o assunto no MEDLINE, envolvendo as “palavras chaves” placenta x ANP e/ou BNP foram encontrados somente 47 itens. Dessas publicações, algumas não apresentam correlação direta com o assunto e em nenhuma delas há descrição do conteúdo de BNP na placenta. Também não foram encontrados trabalhos que associassem conteúdo de ANP com parâmetros clínicos maternos e/ou fetais. Destarte, fica caracterizada a originalidade deste trabalho.

6.1- Comentários quanto aos aspectos metodológicos do estudo

Para a mensuração da concentração dos peptídeos atriais natriuréticos apresentada neste estudo, foi necessária padronização da técnica de

radioimunoensaio em amostras de placenta humana. Apesar de o Laboratório de Endocrinologia do Metabolismo do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG possuir vasta experiência no assunto, a dosagem do ANP e do BNP em placentas humanas não estava padronizada ainda.

Nessa primeira etapa de estudo, promoveu-se a referida padronização. Algumas amostras foram perdidas nesse processo e na dosagem final. Tal fato justifica a não-obtenção da concentração de ANP e de BNP nas 83 amostras coletadas inicialmente. Por isso, dividiram-se os resultados em dois grupos distintos: um grupo com dosagem de ANP; outro com dosagem de BNP.

Padronizou-se, então, o sítio de retirada do fragmento, para evitar variações, eliminando possíveis influências em nossa pesquisa.

Os resultados confirmaram a presença de ANP na placenta em concordância com os de outros autores (LEE & TSAI, 1991; CASTRO et al., 1991; HUANG et al., 1992; LIM & GUDE, 1995; CAMERON et al., 1996) e demonstraram pela primeira vez, a detecção do BNP na placenta, utilizando-se da técnica do RIE.

Na pesquisa, a concentração de ANP encontra-se bem abaixo dos valores descritos por HUANG et al. (1992) em placentas de ratos e também inferiores aos valores encontrados por LIM & GUDE (1995) em placentas humanas. A diferença nos resultados pode ser decorrente de diferenças na metodologia.

Quanto às concentrações de BNP no tecido placentário, não existem outros resultados para comparar os achados, como descritos anteriormente.

A concentração de ANP e de BNP na placenta é muito menor que a encontrada em tecidos cardíacos maternos e fetais. Isso induz a pensar que esses peptídeos placentários não contribuem de forma significativa para os níveis circulantes dessas substâncias. Entretanto, como postulado por LIM & GUDE (1995), a baixa concentração placentária em relação ao tecido cardíaco aumenta a possibilidade dos peptídeos natriuréticos atuarem localmente por ligação nos receptores, para modularem o suprimento sanguíneo placentário ou exercerem efeito parácrino pela modulação na produção de esteróides, como ocorre no caso do córtex adrenal.

A análise comparativa da concentração de ANP e de BNP em amostras de placentas de pacientes normotensas e hipertensas não mostrou diferença significativa. Esta análise foi baseada no conteúdo desses peptídeos placentários dosados pela técnica do RIE, não sendo utilizada outra metodologia que possa refletir diretamente a síntese placentária, tal como o estudo da quantidade de RNA mensageiro e a quantidade de grânulos de ANP e BNP presentes na placenta, utilizando-se, por exemplo, a imunohistoquímica. Portanto, a ausência de diferença estatística quando comparados os grupos de normotensas e hipertensas pode ser resultado da rápida liberação e ação do peptídeo na circulação, sem armazenamento prévio, o que resulta em igual concentração, quando analisado

pela técnica do RIE, apesar de um possível aumento de síntese. Para comprovar esta hipótese é necessário estudo complementar utilizando-se de outras metodologias como as descritas anteriormente.

6.2- Comentários da correlação entre ANP e fatores clínicos materno-fetais

O conteúdo de ANP em placentas de pacientes normotensas não mostrou significância para quaisquer parâmetros materno ou fetal avaliados.

No grupo de hipertensas, foi observada correlação do ANP com alguns parâmetros maternos e fetais avaliados: Doppler de artéria uterina; centralização de fluxo ao Doppler; Apgar de 5^o minuto; presença de HELLP e alterações do fundo de olho.

Verificou-se maior concentração de ANP em placentas de pacientes hipertensas que possuíam exame Dopplerfluxométrico das artérias uterinas alterado (presença de incisura diastólica na artéria uterina placentária) quando comparado ao grupo de hipertensas que possuía exame normal ($p= 0,022$).

A persistência da incisura diastólica, refletindo a impedância do fluxo nas artérias uterinas, provavelmente, é secundária à invasão trofoblástica inadequada, que ocorre na gestação complicada pela pré-eclâmpsia (TRUDINGER et al., 1987;

BOWER et al., 1993). Como consequência, postula-se que o aumento da concentração de ANP na placenta reflete aumento da produção ou liberação do peptídeo secundário a hipóxia placentária, à semelhança do que ocorre no tecido cardíaco (BAERTSCHI et al., 1986; DU-SOUICH et al., 1987).

Encontrou-se também correlação significativa entre o aumento da concentração placentária de ANP e da relação umbilico-cerebral ao Doppler. Sabe-se que a centralização de fluxo é reflexo da adaptação fetal à hipóxia (LEITE, 1998). Portanto, pode-se afirmar que, novamente, a hipóxia possa ser um dos estímulos diretos responsáveis pelo acréscimo do conteúdo de ANP na placenta. Outra hipótese é atuação da hipóxia estimulando a liberação de outras substâncias, que por sua vez, podem atuar na placenta, incitando a síntese e a liberação do ANP.

CHEUNG & BRACE (1988), em modelo experimental de hipóxia, verificaram correlação significativa entre a concentração de ANP e PO_2 no sangue fetal. Para os autores, esse efeito pode ter sido causado pela ação da hipóxia no coração fetal, ou pelo efeito da arginina-vasopressina, combinado ou não com a noradrenalina na liberação de ANP, ou ainda, pelo efeito da diminuição da taxa de "clearance" do ANP. Relatam também que, em fetos, a hipóxia constitui estímulo mais potente para a liberação de ANP que a expansão de volume.

Na centralização de fluxo, além de existir a hipóxia, é comum a ocorrência de acidose. Esta tem sido associada ao aumento da concentração de adrenalina, noradrenalina e arginina-vasopressina. CASTRO et al. (1989) verificaram

aumento da liberação de ANP pelo coração de rato, após a perfusão dos mesmos “in vitro” com adrenalina e arginina-vasopressina. TAVI et al. (1999) verificaram que a acidose intracelular potencia a liberação de ANP induzida pela distensão atrial em modelo experimental de isquemia miocárdica.

Além disso, hipóxia e acidose podem ser acompanhadas de hipertensão (CASTRO et al., 1989) o que pode elevar a concentração de ANP na placenta.

A hipóxia também pode ser responsável pela associação inversa entre a concentração de ANP e o Apgar de 5^o minuto. Embora a hipoxemia não seja o único determinante do Apgar (CUNNINGHAM et al., 1993), ela é o principal fator responsável por este parâmetro. Portanto, a diminuição do Apgar, refletindo menor concentração de oxigênio, pode assegurar o aumento da concentração de ANP na placenta.

Inicialmente, o que surpreendeu foi a ausência de correlação da concentração de ANP na placenta com o pH do sangue fetal. Entretanto, é importante lembrar que a acidemia faz parte de um espectro da doença e, portanto, pode-se estar diante de casos de hipoxemia sem que, necessariamente, haja acidemia. Outra possibilidade é a ausência de correlação entre o pH e a concentração placentária de ANP como a verificada em plasma fetal por HATJIS et al. (1989). Os autores não observaram correlação entre pH do cordão umbilical e concentração sérica de ANP.

Seria necessário um modelo experimental que simulasse condições de hipóxia tecidual placentária “in vivo”, para comprovar a correlação entre a hipoxemia e a concentração placentária de ANP. Outra alternativa seria a construção de um modelo “in vitro” de incubação de células trofoblásticas, em condições de baixo teor de oxigênio, e posterior mensuração do conteúdo de ANP no meio de cultura, ou mesmo a perfusão de placentas com diferentes condições de oxigenação.

Verificou-se menor conteúdo de ANP em placentas de pacientes que tiveram complicações como a Síndrome HELLP ou alteração do exame de fundo de olho, quando comparadas a placentas de pacientes que não apresentaram tais complicações.

É provável que esse achado possa ser secundário ao maior consumo em decorrência da gravidade dos casos ou a uma variação temporal, que pode ocorrer com o conteúdo de ANP, tal como acontece em modelos animais de insuficiência hepática. MAHER et al. (1990) verificaram resposta trifásica do ANP plasmático em modelo experimental de cirrose. Os autores verificaram diminuição do ANP sérico, duas semanas após a ligação do ducto biliar comum. Na 6^a e 7^a semana após a cirurgia, o ANP volta a aumentar e, finalmente, durante a fase ascítica da cirrose, a concentração desse peptídeo diminui. Talvez esta última etapa possa ser correspondente ao estágio de HELLP Síndrome dos nossos casos.

6.3 Comentários da correlação entre BNP e fatores clínicos materno-fetais

No grupo de pacientes normotensas não se constataram associações estatisticamente significativas entre a concentração do BNP placentário e os fatores clínicos maternos e fetais.

Verificaram-se apenas correlações significativas entre a concentração placentária de BNP e os parâmetros materno-fetais quando foi estudado o grupo de pacientes pré-eclâmpticas (idade gestacional, peso ao nascimento e uso de duas ou mais drogas para controle do quadro clínico).

Os dados coletados indicam a diminuição da concentração placentária de BNP com o avanço da gestação, resultado semelhante ao encontrado para o ANP em placentas de ratos por HUANG et al. (1992).

ITOH et al. (1993) verificaram diminuição progressiva do BNP em líquido amniótico com o decorrer da gestação. Eles acreditam que o BNP alcança a decídua e o miométrio e pode ter algum papel preventivo no início do trabalho de parto pré-termo pelo relaxamento do miométrio uterino até o termo. Essa teoria é embasada pelo fato de o BNP e do 8-bromo-GMPc (derivado do GMPc permeável à membrana celular) diminuírem a magnitude e a frequência das contrações espontâneas no miométrio humano e a contração miometrial induzida pela prostaglandina $F_{2\alpha}$ no miométrio de ratas prenhas (ITOH et al., 1993).

Outro dado que suporta a hipótese de os peptídeos natriuréticos atuarem como agentes tocolíticos é o fato de o ANP ser um potente inibidor da contração uterina em ratos (BEK et al., 1988; POTVIN & VARMA, 1990). Essa hipótese pode ser uma das justificativas, mas não a única, para explicar o comportamento do BNP com o avanço da gestação.

Observou-se, ainda, a relação inversa entre o peso ao nascimento e o conteúdo de BNP na placenta. Entretanto, existe correlação positiva e significativa entre o peso ao nascimento e a idade gestacional (coeficiente de 89 %). Inicialmente, atribuiu-se a diminuição da concentração de BNP somente na idade gestacional. Entretanto, não se pode esquecer que o grupo de pacientes estudadas é de portadoras de pré-eclâmpsia na forma grave, e grande parte delas tiveram a gestação interrompida em idades gestacionais baixas, devido à gravidade do caso. Portanto, acredita-se que a maior concentração de BNP, em idade gestacional baixa, possa ser decorrente da maior produção placentária estimulada pela hipóxia. Isso ocorreria como tentativa de aumentar as trocas materno-fetais.

HOLCBERG et al. (1995) acreditam que o BNP possa servir como hormônio de “stress” para preservar a adequada perfusão placentária.

Outra variável que apresentou significância estatística foi o uso materno de duas ou mais drogas para controle do quadro clínico. Na avaliação da autora, isso está diretamente relacionado à gravidade do caso e, portanto, aos níveis de pressão

arterial. Gestantes com maiores níveis pressóricos, freqüentemente, necessitam de maior número de drogas para controle do quadro de pré-eclâmpsia grave.

Essa hipótese baseou-se na observação da tendência ao aumento de concentração placentária de BNP quando se compara a concentração desse peptídeo dividindo as amostras em dois grupos, de acordo com o ponto de corte da PAM de 120 mmHg. Embora não se tenha encontrado significância estatística ($p= 0,069$ – dados não apresentados), é possível que a gravidade dos níveis pressóricos possa ser um fator contribuinte para o fato relatado.

Dessa forma, a má perfusão placentária e, conseqüentemente, a hipóxia podem explicar o aumento de BNP nas placentas de pacientes que utilizaram mais de uma droga para controle do quadro de pré-eclâmpsia grave como tentativa de aumentar o fluxo placentário.

6.4- Comentários finais

Nesta pesquisa, pioneira no meio médico, estudou-se a correlação entre dois peptídeos placentários e a pré-eclâmpsia. Buscaram-se associações do conteúdo dos peptídeos com parâmetros clínicos maternos e fetais como uma alternativa de compreender melhor o papel do ANP e do BNP no leito vascular placentário e de

identificar possíveis fatores determinantes da síntese placentária desses peptídeos nas pacientes com esse problema.

Demonstrou-se pela primeira vez, a presença de BNP em placenta e confirmou a presença de ANP, em concordância com outros autores (HUANG et al., 1992). Entretanto, não se constatou diferença significativa nas concentrações dos peptídeos estudados quando comparados os grupos de normotensas e hipertensas. É admissível que esse fato possa ser decorrência do maior consumo do ANP e do BNP como tentativa de aumentar o fluxo no território vascular placentário.

Verificou-se que tanto o compartimento materno quanto o fetal são importantes na determinação da concentração placentária dos peptídeos. Entretanto, novos estudos são necessários para melhor esclarecer o papel dos peptídeos natriuréticos no controle de fluxo sanguíneo placentário.

Vários autores têm demonstrado a importância do ANP e do BNP na circulação feto-placentária. GUDE et al. (2000) postulam que o ANP de origem cardíaca e de origem placentária possa estar envolvido na regulação do fluxo sanguíneo útero-placentário. Além disso, eles acreditam que o ANP proveniente da placenta possa atingir a circulação fetal e alterar a função cardiovascular do concepto.

O estudo da ação vasodilatadora dos peptídeos atriais e, especialmente, do BNP, em placenta é relativamente recente. O primeiro relato desse mecanismo foi

publicado por HOLCBERG et al. (1995). Trabalhos posteriores têm demonstrado, especialmente, a ação desses peptídeos na inibição do efeito vasoconstritor da ANG II, NOLA e de um mimético do tromboxane A₂ (McQUEEN et al., 1990a e 1993; HOLCBERG et al., 1995; STEBBING et al., 1996; SZUKIEWICZ et al., 1999).

Esse efeito vasodilatador do ANP e do BNP, em território placentário, tem fornecido bases para a possível utilização desses peptídeos como agentes terapêuticos. A busca de novas drogas é estimulada pelo fato de não existir, até o momento, um tratamento anti-hipertensivo ideal na gravidez. Isso representa um dilema ocasionado pelo risco de redução na perfusão de uma placenta já comprometida. Além disso, a maioria das drogas vasodilatadoras comumente utilizadas pela mãe - nimodipina, nifedipina, nicardipina, fenitoína e sulfato de magnésio - também dilatam vasos umbilicais "in vitro". Somente a hidralazina possui efeito mínimo nos vasos umbilicais (BELFORT et al., 1995). Portanto, é provável que o ANP e o BNP, ou análogos sintéticos desses, possam ser úteis como agentes terapêuticos, melhorando a perfusão placentária e causando efeitos mínimos nos compartimentos materno e fetal.

Neste estudo, buscou-se estabelecer correlações que justifiquem estudos mais detalhados e com maior número de casos. O pareamento, por exemplo, pode ser útil para tentar estabelecer com segurança se o BNP diminui com o avanço da gestação, ou se o aumento verificado na paciente pré-eclâmpica é secundário à

hipoperfusão no território placentário como tentativa de vasodilatar este compartimento e compensar quadro de hipóxia tissular e fetal. Entretanto, surgiram problemas referentes ao pareamento: torna-se difícil obter placenta de pacientes normotensas com idade gestacional baixa.

O resultado deste trabalho não tem aplicação clínica direta, mas fornece dados sobre a correlação de condições adversas maternas e fetais - possíveis fatores indutores da síntese placentária – e o conteúdo de ANP e de BNP. A compreensão dos fatores que regulam a síntese fornece dados que podem ser utilizados posteriormente, em ensaios clínicos. A utilização de análogos do peptídeo atrial, tal como a “Nesiritide”, em condições de hipoxemia fetal e/ou materna, parece extremamente interessante.

Encontrou-se correlação significativa entre alguns parâmetros maternos e fetais para o ANP, que não correspondem aos mesmos parâmetros verificados quando foi analisado o comportamento do BNP. Provavelmente, esse fato se deve a mecanismos diferentes de regulação desses peptídeos no território placentário, em concordância com o que ocorre em tecidos até então avaliados. Outros fatores relacionados ao maior metabolismo estão também potencialmente envolvidos. A maior afinidade dos peptídeos com os receptores de “clearance” ou a remoção por peptidases, presentes na circulação, constituem importantes fatores a serem pesquisados.

Algumas respostas a questionamentos feitos anteriormente podem ser obtidas quando se estudam alguns parâmetros em placentas de pacientes pré-eclâmpicas. A quantificação da mRNA, “binding” dos receptores e a avaliação da distribuição de ANP e de BNP na placenta podem ser úteis.

A autora considera que houve ganho mútuo com esta pesquisa: para o laboratório de Endocrinologia do ICB UFMG, este trabalho possibilitou a padronização da dosagem do ANP e BNP na placenta, abrindo uma vasta gama de possibilidades para o futuro; para os profissionais da área clínica, mais uma vez aconteceu e brilhante oportunidade de conviver com pessoas com experiência básica indiscutível e necessária à melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das doenças.

Com esta pesquisa procurou-se compreender melhor a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Foram obtidos alguns resultados importantes, que possibilitaram a formulação de hipóteses causais embasadas na literatura sobre o assunto. Entretanto, apesar das conquistas hoje surgem mais perguntas do que as que já existiam quando foi iniciado este trabalho. Tal resultado é extremamente relevante, já que as dúvidas permitem formulação de novos problemas e novos projetos, o que propicia a continuidade a esta linha de pesquisa que, na opinião da autora, é imprescindível para o avanço da pesquisa na área médica.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. Foi possível determinar a concentração do ANP e BNP na placenta humana, com a utilização da técnica do radioimunoensaio.
2. No grupo de normotensas, não foi verificada correlação entre a concentração placentária de ANP e de BNP, com nenhum dos fatores materno-fetais estudados.
3. No grupo de gestantes hipertensas, o ANP e BNP placentário apresentaram correlação com alguns parâmetros maternos estudados.
4. Alguns fatores relacionados ao agravamento da doença hipertensiva materna e relacionados ao comprometimento da vitalidade fetal podem influenciar a concentração dos peptídeos ANP e BNP placentário.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, R.A.P. **Correlação entre a incisura bilateral das artérias uterinas maternas ao exame pelo Doppler e a histologia do leito placentário.** 2000. 114f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

ARDUINI, D.; RIZZO, G.; ROMANINI, C. et al. Fetal blood flow velocity waveforms as predictors of growth retardation. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.70, n.1, p.7-10, July 1987.

BAERSTSCHE, A.J.; HAUSMANINGER, C.; WALSH, R.S. et al. Hypoxia-induced release of atrial natriuretic factor (ANF) from the isolated rat and rabbit heart. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.140, n.1, p.427-433, Oct. 1986.

BAUGHMAN, K.L. B-type natriuretic peptide: a window to the heart. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.347, n.3, p.158-159, July 2002.

BEK, T.; OTTESEN, B.; FAHRENKRUG, J. The effect of galanin, CGRP and ANP on spontaneous smooth muscle activity of rat uterus. **Peptides**, New York, v.9, p.497-500, May/June 1988.

BELFORT, M.A.; SAADE, G.R.; SURESH, M. et al. Human umbilical vessels: responses to agents frequently used in obstetric patients. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.172, n.5, p.1395-1403, May 1995.

BOWER, S.; BEWLEY, S.; CAMPBELL, S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.82, n.1, p.78-83, July 1993.

BRANDT, R.R.; HEUBLEIN, D.M.; AAHUS, L.L. et al. Role of natriuretic peptide clearance receptor *in vivo* control of C-type natriuretic peptide. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.269, n.1, p.H326-H331, July 1995.

BRENNER, B.M.; BALLERMANN, B.J.; GUNNING, M.E. et al. The diverse biological actions of atrial peptides. **Physiol. Rev.**, Bethesda, v.70, n.3, p.665-699, July 1990.

CAI, W.; TERENCEHI, G.; BODIN, P. et al. In situ hybridization of atrial natriuretic peptide mRNA in the endothelial cells of the human umbilical vessels. **Histochemistry**, Berlin, v.100, n.4, p.277-283, July 1993.

CAMERON, V.A.; AITKEN, G.D.; ELLMERS, L.J. et al. The sites of gene expression of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides in mouse fetal development: temporal changes in embryos and placenta. **Endocrinology**, Baltimore, v.137, n.3, p.817-824, Mar. 1996.

CASTRO, L.; ARORA, C.; HOBEL, C. Atrial natriuretic factor in uteroplacental tissues. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.164, n.1, pt.2, p.263, 1991.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS - ABNT. **NBR 6023:** informação e documentação, referências, elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2000. 22p.

CASTRO, L.C.; ARORA, C.P.; ROLL, K.E. et al. Perinatal factors influencing atrial natriuretic peptide levels in umbilical arterial plasma at the time of delivery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.161, n.3, p.623-627, Sept. 1989.

CHEMTOB, S.; POTVIN, W.; VARMA, D.R. Selective increase in placental blood flow by atrial natriuretic peptide in hypertensive rats. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.160, n.2, p.477-479, Feb. 1989.

CHEUNG, C.Y.; BRACE, R.A. Fetal hypoxia elevates plasma atrial natriuretic factor concentration. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.159, n.5, p.1263-1268, Nov. 1988.

CHEUNG, C.Y.; GIBBS, D.M.; BRACE, R.A. Atrial natriuretic factor in maternal and fetal sheep. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.252, p.E279-E282, 1987.

CUNNINGHAM, F.G.; MacDONALD, P.C.; LEVENO, K.J. et al. The newborn infant. In: _____. **Williams obstetrics**. 19. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1993. cap.17, p.443-457.

CUSSON, J.R.; GUTKOWSKA, J.; REY, E. et al. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in normal pregnancy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.313, n.19, p.1230, Nov. 1985.

De BOLD, A.J.; BORENSTEIN, H.B.; VERESS, A.T. et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. **Life Sci.**, Oxford, v.28, n.1, p.89-94, Jan. 1981.

DEGANI, S.; LEVINKY, R.M.; SHAPIRO, I. Doppler studies of fetal cerebral blood flow. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, Carnforth, v.4, p.158-165, 1994.

DEKKER, G.A.; SIBAI, B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.179, n.5, p.1359-1375, Nov. 1998.

Dos REIS, A.M.; FUJIO, N.; DAM, T.V. et al. Characterization and distribution of natriuretic peptide receptors in the rat uterus. **Endocrinology**, Baltimore, v.136, n.10, p.4247-4253, Oct. 1995.

DU-SOUICH, P.; SAUNIER, C.; HARTEMANN, D. et al. Effect of moderate hypoxemia on atrial natriuretic factor and arginine vasopressin in normal man. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.148, n.3, p.906-912, Nov. 1987.

ESPINER, E.A. Minisymposium: the natriuretic peptide hormones: physiology of natriuretic peptides. **J. Intern. Med.**, Oxford, v.235, p.527-541, 1994.

ESPINER, E.A.; RICHERDS, A.M.; YANDLE, T.G. et al. Natriuretic hormones. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.24, n.3, p.481-509, Sept. 1995.

GRAHAM, C.H.; WATSON, J.D.; BLUMENFELD, A.J. et al. Expression of atrial natriuretic peptide by third-trimester placental cytotrophoblasts in women. **Biol. Reprod.**, New York, v.54, n.4, p.834-840, Apr. 1996.

GREENBERG, R.N.; HILL, M.; CRYTZER, J. et al. Comparison of effects of uroguanylin, guanylin, and Escherichia coli heat-stable enterotoxin Sta in mouse intestine and kidney: evidence that uroguanylin is an intestinal natriuretic hormone. **J. Invest. Med.**, Thorofare, v.45, n.5, p.276-283, June 1997.

GRUNEWALD, C.; NISELL, H.; JANSSON, T. et al. Possible improvement in uteroplacental blood flow during atrial natriuretic peptide infusion in preeclampsia. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.84, n.2, p.235-239, Aug. 1994.

GUDE, N.M.; STEBBING, P.N.; WANG, L. et al. Relative abundance of placental pro-atrial natriuretic factor mRNA in normal pregnancy and pre-eclampsia. **Gynecol. Obstet. Invest.**, Basel, v.49, n.2, p.114-118, 2000.

GUTKOWSKA, J.; GENEST, J.; THIBAUT, G. et al. Circulating forms and radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.16, n.1, p.183-198, Mar. 1987.

GUTKOWSKA, J.; NEMER, M. Structure, expression, and function of atrial natriuretic factor in extraatrial tissues. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v.10, n.4, p.519-536, Nov. 1989.

HATJIS, C.G.; GROGAN, D.M. Atrial natriuretic peptide receptors in normal human placentas. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.159, n.3, p.587-591, Sept. 1988.

HATJIS, C.G.; BOTTOMS, J.D. Atrial natriuretic peptide and sodium azide dependent guanylate cyclase activities in placentas from normal and severely toxemic patients. **J. Perinat. Med.**, Berlin, v.17, n.1, p.25-31, 1989.

HATJIS, C.G.; GREELISH, J.P.; KOFINAS, A.D. et al. Atrial natriuretic factor maternal and fetal concentrations in severe preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.161, n.4, p.1015-1019, Oct. 1989

HATJIS, C.G.; GROGAN, D.M. Atrial natriuretic peptide receptors in guinea pig placentas. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.161, n.2, p.493-496, Aug.1989a.

HATJIS, C.G.; GROGAN, D.M. Changes in placental atrial natriuretic peptide receptors associated with severe toxemia of pregnancy. **Placenta**, Eastbourne, v.10, n.2, p.153-159, Mar./Apr. 1989b.

STINGO, A.J.; CLAVELL, A.L.; AARHUS, L.L. et al. Cardiovascular and renal actions of C-type natriuretic peptide. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.262, n.1, Pt.2, p.H308-H312, Jan. 1992

HOLCBERG, G.; KOSSENJANS, W.; BREWER, A. et al. The action of two natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) in the human placental vasculature. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.172, n.1, Pt.1, p.71-77, Jan. 1995.

HOUAISS, A. et al. **Dicionário Houaiss da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001. 2231p.

HUANG, W.; LEE, D.; YANG, Z. et al. Evidence for atrial natriuretic peptide-(5-28) production by rat placental cytotrophoblasts. **Endocrinology**, Baltimore, v.131, n.2, p.919-924, Aug. 1992.

INGLIS, G.C.; KINGDOM, J.C.; NELSON, D.M. et al. Atrial natriuretic hormone: a paracrine or endocrine role within the human placenta? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v.76, n.4, p.1014-1018, Apr. 1993.

ITOH, H.; SAGAWA, N.; HASEGAWA, M. et al. Brain natriuretic peptide is present in the human amniotic fluid and is secreted from amnion cells. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v.76, n.4, p.907-911, Apr. 1993.

ITOH, H.; SAGAWA, N.; HASEGAWA, M. et al. Expression of biologically active receptors for natriuretic peptides in the human uterus during pregnancy. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.203, n.1, p.602-607, Aug. 1994a.

ITOH, H.; SAGAWA, N.; HASEGAWA, M. et al. Transforming growth factor B stimulates, and glucocorticoides and epidermal growth factor inhibit brain natriuretic peptide secretion from cultured human amnion cells. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v.79, n.1, p.176-182, July 1994b.

JAMIESON, J.D.; PALADE, G.E. Specific granules in atrial muscle cells. **J. Clin. Biol.**, New York, v.23, p.151, 1964.

JANSSON, T.B. Low-dose infusion of atrial natriuretic peptide in the conscious guinea pig increases blood flow to the placenta of growth-retarded fetuses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.166, n.1, Pt.1, p.213-218, Jan. 1992.

JUNIR, M.D. **Avaliação das concentrações séricas dos peptídeos natriuréticos vasoativos ANP e BNP nos fetos de mães hipertensas e normotensas.** 2002. 72f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

KINGDOM, J.C.; McQUEEN, J.; RYAN, G. et al. Fetal vascular atrial natriuretic peptide receptors in human placenta: alteration in intrauterine growth retardation and preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.170, n.1, Pt.1, p.142-147, Jan. 1994.

KISCH, B. Electron microscopy of the atrium of the heart. 1. Guinea pig. **Exp. Med. Surg.**, New York, v.14, p.99, 1956.

KOLLER, K.J.; GOEDDEL, D.V. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. **Circulation**, Dallas, v.86, n.4, p.1081-1088, Oct. 1992.

KUBLICKIENE, K.R.; GRUNEWALD, C.; KUBLICKAS, M. et al. Effects of atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate on isolated human myometrial arteries precontracted by endothelin 1. **Gynecol. Obstet. Invest.**, Basel, v.40, n.3, p.190-194, 1995.

LEE, J.N.; TSAI, E.M. Measurements of atrial natriuretic peptide (ANP) in human placenta and fetal maternal compartments. **Placenta**, Eastbourne, v.12, p.411-412, 1991.

LEITE, H.V. **Estudo da adaptação fetal ao sofrimento crônico: avaliação dopplerfluxométrica, hematimétrica e metabólica.** 1998. 85f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

LEVIN, E. Natriuretic peptide receptor more than just a clearance receptor. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.264, n.4, p.E483-E489, Apr. 1993.

LEVIN, E.R.; GARDNER, D.G.; SAMSON, W.K. Natriuretic peptides. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.339, n.5, p.321-328, July 1998.

LIM, A.T.; GUDE, N.M. Atrial natriuretic factor production by the human placenta. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v.80, n.10, p.3091-3093, Oct. 1995.

LUBCHENCO, L.O.; HANSMAN, C.; DRESSLER, M. et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, Evanston, v.32, n.5, p.793-799, Nov. 1963.

MAACK, T.; SUZUKI, M.; ALMEIDA, F.A. et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. **Science**, Washington, v.238, n.4827, p.675-678, Oct. 1987.

McQUEEN, J.; JARDINE, A.G.; KINGDOM, J.C. et al. Interaction of angiotensin II and atrial natriuretic peptide in the human fetoplacental unit. **Am. J. Hypertens.**, New York, v.3, n.8, Pt.1, p.641-644, Aug. 1990a.

McQUEEN, J.; KINGDOM, J.C.; JARDINE, A.G. et al. Vascular angiotensin II and atrial natriuretic peptide receptors in normal and growth-retarded human placentae. **J. Endocrinol.**, London, v.126, n.2, p.341-347, Aug. 1990b.

McQUEEN, J.; KINGDOM, J.C.; WHITTLE, M.J. et al. Characterization of atrial natriuretic peptide receptors in human fetoplacental vasculature. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.264, n.3, Pt.2, p.H798-H804, Mar. 1993.

MAHER, E.; CERNACEK, P.; LEVY, M. Serial natriuretic response to atrial peptide in preascitic bile duct ligated dogs. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, Ottawa, v.68, n.11, p.1396-1400, Nov. 1990.

MARKENSON, G.R.; FOLEY, K.; MASLOW, A.S. et al. The effects of atrial natriuretic factor and angiotensin II on fetal-placental perfusion pressure in the ex vivo cotyledon model. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.173, n.4, p.1143-1147, Oct. 1995.

MELO, L.G.; STEINHELPER, M.E.; PANG, S.C. et al. ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte balance: lessons from genetic mouse models. **Physiol. Genomics**, [s.l.], v.3, n.1, p.45-58, June 2000.

MINAMINO, N.; ABURAYA, M.; KOJIMA, M. et al. Distribution of C-type natriuretic peptide and its messenger RNA in rat central nervous system and peripheral tissue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.197, n.1, p.326-335, Nov. 1993.

MUKOYAMA, M.; NAKAO, K.; HOSODA, K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in Humans. **J. Clin. Invest.**, New York, v.87, n.4, p.1402-1412, Apr. 1991.

MULAY, S.; VARMA, D.R. Placental barrier to atrial natriuretic peptide in rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, Ottawa, v.67, n.1, p.1-4, Jan. 1989.

NAKAO, K.; OGAWA, Y.; SUGA, S. et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I. Natriuretic peptides. **J. Hypertens.**, London, v.10, n.9, p.907-912, Sept. 1992a.

NAKAO, K.; OGAWA, Y.; SUGA, S. et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II. Natriuretic peptide receptors. **J. Hypertens.**, London, v.10, n.10, p.1111-1114, Oct. 1992b.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY. Report of the National Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.183, n.1, p.S1-S22, July 2000.

OLIVEIRA, A.S. **Influência do uso de hipotensor pela gestante sobre a concentração dos peptídeos vasoativos fetais nas gestações complicadas pela pré-eclâmpsia grave: relação com a centralização de fluxo arterial.** 2002. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

PORTER, J.G.; ARFSTEN, A.; FULLER, F. et al. Isolation and functional expression of the human atrial natriuretic peptide clearance receptor cDNA. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.14, n.171, Pt.2, p.796-803, Sept. 1990.

POTVIN, M.; VARMA, D.R. Refractoriness of the gravid rat uterus to tocolytic and biochemical effects of atrial natriuretic peptide. **Br. J. Pharmacol.**, London, v.100, n.2, p.341-347, June 1990.

REILLY, R.D.; RUSSELL, P.T. Neurohistochemical evidence supporting an absence of adrenergic and cholinergic innervation in the human placenta and umbilical cord. **Anat. Rec.**, New York, v.188, n.3, p.277-286, July 1977.

ROQUETE, A.L.B. **Correlação entre o índice dopplerfluxométrico da resistência da artéria oftálmica e os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos vasoativos ANP e BNP em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia forma grave.** 2002. 114f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

ROTMENSCHI, S.; HOBBS, J.C. Introduction to doppler velocimetry in obstetrics. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.18, n.4, p.823-843, Dec. 1991.

RUSKOAHO, H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. **Pharmacol. Rev.**, Baltimore, v.44, n.4, p.479-602, Dec.1992.

SALAS, S.P.; POWER, R.F.; SINGLETON, A. et al. Heterogeneous binding sites for alpha-atrial natriuretic peptide in human umbilical cord and placenta. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.261, n.3, Pt.2, p.R633-R638, Sept. 1991.

SCOTT, J.N. Atrial natriuretic peptide binding in rat placenta, yolk sac, decidua, and maternal placental vessels. **Cell Tissue Res.**, Berlin, v.272, n.2, p.391-394, May 1993.

SEIDMAN, C.E. The structure of rat preproatrial natriuretic factor as defined by complementary DNA clone. **Science**, Washington, v.225, p.324-326, July 1984.

SEN, I. Identification and solubilization of atrial natriuretic factor receptor human placenta. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.135, n.2, p.480-486, Mar. 1986.

SEN, I.; ROY, P. Atrial natriuretic factor induced phosphorylation of human placental membrane protein: an effect mimicked by guanosine 3':5'-cyclic monophosphate. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.14, n.139, Pt.2, p.431-438, Sept. 1986.

SIBAI, B.M. Hypertension in pregnancy. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.19, n.4, p.615-632, Dec. 1992.

STEBBING, P.N.; GUDE, N.M.; KING, R.G. et al. Alpha-atrial natriuretic peptide-induced attenuation of vasoconstriction in the fetal circulation of the human isolated perfused placenta. **J. Perinat. Med.**, Berlin, v.24, n.3, p.253-60, 1996.

STRUTHERS, A.D. Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? **BMJ**, London, v.308, p.1615-1619, June 1994.

SUDOH, T.; KANGAWA, K.; MINAMINO, N. et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. **Nature**, London, v.332, n.6159, p.78-81, Mar. 1988.

SUDOH, T.; MINAMINO, N.; KANGAWA, K. et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.168, n.2, p.863-870, Apr. 1990.

SUGA, S.; NAKAO, K.; KISHIMOTO, I. et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. **Endocrinology**, Baltimore, v.130, n.1, p.229-239, Jan. 1992.

SZUKIEWICZ, D.; SZUKIEWICZ, A.; MASLINSKA, D. et al. *In vitro* effect of bioactive natriuretic peptides on perfusion pressure in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies. **Arch. Gynecol. Obstet.**, Berlin, v.263, n.1/2, p.37-41, Nov. 1999.

TAVI, P.; LAINE, M.; VOUTILAINEN, S. et al. Potentiation of stretch-induced atrial natriuretic peptide secretion by intracellular acidosis. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.277, n.1, p.H405-H412, July 1999.

TORRY, D.S.; WANG, H.; WANG, T. et al. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.179, n.6, p.1539-1544, Dec. 1998.

TRUDINGER, B.J.; STEVENS, D.; CONNELLY, A. et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.157, n.6, p.1443-1448, Dec. 1987.

VANWIJK, M.J.; KUBLICKIENE, K.; BOER, K. et al. Vascular function in preeclampsia. **Cardiovasc. Res.**, London, v.47, n.1, p.38-48, July 2000.

VESELY, D.L.; DOUGLASS, M.A.; DIETZ, J.R. et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. **Circulation**, Dallas, v.90, n.3, p.1129-1140, Sept. 1994.

VITRAL, Z.N.R. **Correlação entre a elevação dos níveis pressóricos maternos e o comportamento dos peptídeos vasoativos plasmáticos ANP e BNP.** 2001. 148f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

WEI, Y.; RODI, C.P.; DAY, M.L. et al. Developmental changes in the rat atriopeptin hormonal system. **J. Clin. Invest.**, New York, v.79, n.5, p.1325, May 1987.

WILCOX, J.N.; AUGUSTINE, A.; GOEDEL, D.V. et al. Differential regional expression of three natriuretic peptide receptor genes within primate tissues. **Mol. Cell Biol.**, Washington, v.11, n.7, p.3454-3462, July 1991.

WILKINS, M.R.; REDONDO, J.; BROWN, L.A. The natriuretic family. **Lancet**, London, v.349, p.1307-1310, May 1997.

YAMAJI, T.; HIRAI, N.; ISHIBASHI, M. et al. Atrial natriuretic peptide in umbilical cord blood: evidence for a circulating hormone in human fetus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v.63, n.6, p.1414-1417, Dec. 1986.

YAN, W.; WU, F.; MORSE, J. et al. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v.97, n.15, p.8525-8529, July 2000.

YANDLE, T.G. Minisymposium The Natriuretic Peptide Hormones: biochemical of natriuretic peptides. **J. intern. Med.**, Oxford, v.235, n. 6, p.561-576, June 1994.

YANG-FENG, T.L.; FLOYD-SMITH, G.; NEMER, M. et al. The pronatriodilatin gene is located on the distal short arm of human chromosome 1 and on mouse chromosome 4. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v.37, n.6, p.1117-1128, Nov. 1985.

YASSUE, H.; YOSHIMURA, M.; SUMIDA, H. et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. **Circulation**, Dallas, v.90, n.1, p.195-203, July 1994.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A

**Projeto PROBRAL 2000****CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO**

1- A Pré-eclâmpsia é uma doença grave da gestação em que a pressão arterial se encontra alta, colocando em risco a mãe e seu filho.

Até o momento não se conhece exatamente como prevenir ou mesmo tratar adequadamente essa doença.

2- Diversos estudos vêm sendo feitos na tentativa de se entender por que a pré-eclâmpsia acontece apenas em algumas gestantes (cerca de 8%). Para isto, algumas substâncias estão sendo investigadas no sangue da mulher grávida com pressão alta e na gestante normal.

1- Com este objetivo, a Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG em parceria com as Universidades Alemãs de Berlim e Leipzig está realizando um estudo para tentar identificar a relação entre a elevação da pressão na gestação e substâncias presentes no sangue da mãe, chamadas de **peptídeos natriuréticos**.

2- Eu,....., portadora de documento de identidade nº, expedido pela, estou ciente do que foi exposto acima e autorizo a retirada de amostra de meu sangue, placenta e sangue de cordão umbilical, após o nascimento de meu filho, para esta pesquisa.

Participo de forma voluntária deste estudo e estou ainda ciente de que as amostras colhidas não trarão qualquer prejuízo à minha saúde ou a de meu bebê.

Belo Horizonte, dede

.....

Assinatura da paciente

Telefone para contato: 031 3248.9422 (Maternidade Hospital das Clínicas da UFMG)



Projeto PROBRAL 2000

Banco de Dados

ESTUDO TRANSVERSAL

Nº de Identificação Geral.....
Nº do Prontuário:
Caso:
Grupo de risco:.....
Nome da paciente:.....
Idade:..... anos
Raça:
GPA:/...../.....
Endereço/telefone contato:.....

Dados da Gestação

DUM:/...../.....
Medicamentos:
Vícios:
Data da Internação:/...../.....
IG: semanas
PA na admissão:mmHg
Elevação da PA:mmHg
Elevação da PAM:mmHg
Fundoscopia:
Data Parto:/...../.....
IG: semanas
Tipo: Cesariana
Infusão EV: litros
Balanco Hídrico:
Medicamentos:

Observações:.....

Resultado:
DHEG GRAVE :

RN:
Sexo:
Peso: gramas
CIR:
Complicações:

.....

PROPEDEÚTICA:

Ultra-som :
 Data:/...../..... semanas
 Data:/...../..... semanas

Doppler:
 Data:/...../.....
 IG:semanas
 Ut. Dir A/B: I:
 Ut. Esq A/B: I:
 Uterina Placentária :
 Umbilical IP:
 Cerebral M. IP:
 U/C:

LABORATORIAIS:

Data:/...../.....
 IG: semanas
 Hemácias:
 Hemoglobina:g/dl
 Hematócrito:
 Plaquetas:
 Uréia:mg/dl
 Creatinina:mg/dl
 Ácido Úrico:mg/dl
 Proteinúria de Fita:
 Proteinúria de 24 horas:
 em mg

TABELA 1a
Medidas de pressão arterial nos grupos de estudo

Níveis Pressóricos (mmHg)	Média	Mediana	Min - Máx
Grupo de Pacientes Normotensas			
➤ Pressão Arterial Sistólica	115,96	120,00	100-135
➤ Pressão Arterial Diastólica	74,62	70,00	60-90
➤ Pressão Arterial Média	88,40	86,67	73,33-101,70
Grupo de Pacientes Hipertensas			
➤ Pressão Arterial Sistólica	172,86	170,00	140-230
➤ Pressão Arterial Diastólica	116,25	112,50	80-160
➤ Pressão Arterial Média	135,11	132,15	106,7-173,30

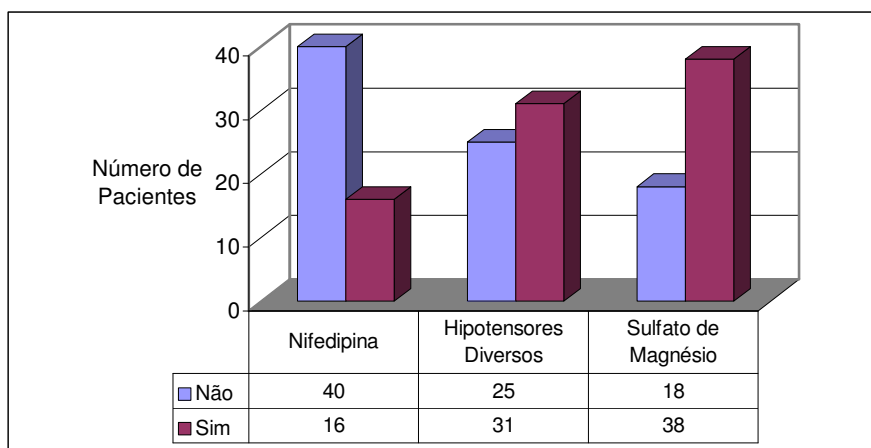


GRÁFICO 1a - Distribuição das pacientes quanto ao uso de fármacos para controle do quadro hipertensivo (N=56)

9.2 ANEXO B

TABELA 1b
Concentração placentária de ANP conforme o tipo da hipertensão

GRUPO DE PACIENTES AVALIADAS	Hipertensão Arterial Crônica - HAC	Concentração de ANP em tecido placentário (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)			
		N	Média	Desvio padrão	Valor p
Grupo Total de Gestantes	Sim	15	0,96	1,02	0,67 (NS)
	Não	41	0,832	0,811	
Sub-grupo de Pacientes Normotensas N=18	Sim	0			
	Não	18	0,881	0,684	
Sub-grupo de Pacientes Hipertensas N=38	DHEG	23	0,795	0,91	0,62 (NS)
	DHEG + HAC	15	0,96	1,02	

NOTA: Análise de variância: comparação entre os grupos, valor p= 0,853

TESTE DE NORMALIDADE PARA A DISTRIBUICAO LOG 10 DO ANP PLACENTARIO

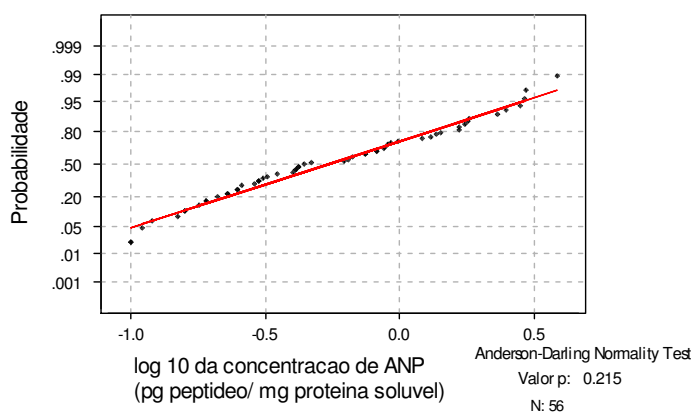


GRÁFICO 1b - Teste de normalidade de Anderson-Darling para a transformação Log₁₀ da concentração de ANP placentário

TABELA 2b

Correlação entre parâmetros clínicos maternos e a concentração placentária de ANP no grupo de normotensas

VARIÁVEL	RETA DA REGRESSÃO	R² (%)	Valor p
Idade Materna (anos)	Log10 ANP = - 1.3 - 0.140 Idade	0,1	0,885
Idade Gestacional – IG (semanas)	Log10 ANP = 33.5 - 1.10 IG	2,6	0,523
Pressão Arterial Sistólica – PAS (mmHg)	Log10 ANP = - 48.1 + 0.367 PAS	1,7	0,616
Pressão Arterial Diastólica- PAD (mmHg)	Log10 ANP = - 47.2 + 0.558 PAD	2,2	0,566
Pressão Arterial Média- PAM (mmHg)	Log10 ANP= - 53.0 + 0.538 PAM	2,3	0,563

TABELA 3b

Correlação entre parâmetros clínicos maternos e concentração placentária de ANP no grupo de hipertensas

VARIÁVEL	RETA DA REGRESSÃO	R² (%)	Valor p
Idade Materna (anos)	Log10 ANP = - 0.297 + 0.0003 Idade	0,0	0,982
Idade Gestacional – IG (semanas)	Log10 ANP = 0.725 - 0.0302 IG	6,3	0,129
Pressão Arterial Sistólica – PAS (mmHg)	Log10 ANP = - 0.570 + 0.00163 PAS	0,7	0,608
Pressão Arterial Diastólica- PAD (mmHg)	Log10 ANP = - 0.541 + 0.00215 PAD	0,5	0,666
Pressão Arterial Média- PAM (mmHg)	Log10 ANP= - 0.600 + 0.00226 PAM	0,7	0,617

9.3 ANEXO C

TABELA 1c
Concentração placentária de BNP conforme o tipo da hipertensão

Grupo de Pacientes Avaliadas	Hipertensão Arterial Crônica - HAC		Concentração de ANP em tecido placentário (pg do peptídeo/mg de proteína solúvel)		
		N	Média	Desvio Padrão	Valor p
Grupo Total de Gestantes	Sim	10	28,0	14,7	0,084(NS)
	Não	46	18,6	12,6	
Sub-grupo de Pacientes Normotensas N=18	Sim	0			12,57 (NS)
	Não	20	20	17,43	
Sub-grupo de Pacientes Hipertensas N=38	DHEG	26	19,5	12,8	0,13 (NS)
	DHEG + HAC	10	28,0	14,7	

TESTE DE NORMALIDADE PARA A DISTRIBUICAO LOG 10 BNP PLACENTARIO

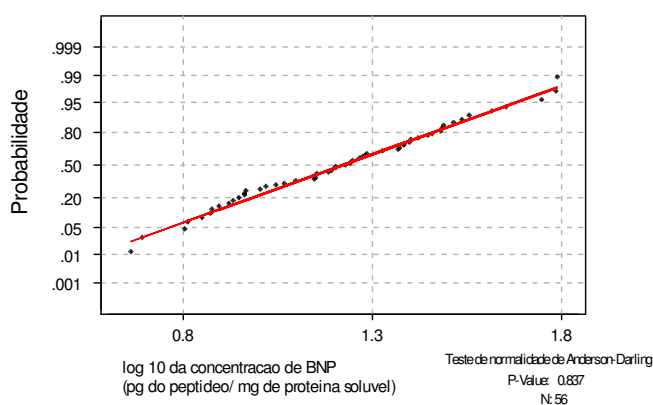


GRÁFICO 1c - Teste de normalidade de Anderson-Darling para a transformação Log₁₀ da concentração de BNP placentário

TABELA 2c

Correlação entre parâmetros clínicos maternos e a concentração placentária de BNP no grupo de hipertensas

Variável	Reta da Regressão	R ² (%)	Valor p
Idade Materna (anos)	Log10 BNP = 0.906 + 0.0125 Idade	6,2	0,144
Idade Gestacional – IG (semanas)	Log10 BNP = 2.46 - 0.0352 IG	22,0	0,004
Pressão Arterial Sistólica–PAS (mmHg)	Log10 BNP = 0.949 + 0.00178 PAS	1,5	0,476
Pressão Arterial Diastólica-PAD (MmHg)	Log10 BNP = 1.04 + 0.00182 PAD	0,9	0,589
Pressão Arterial Média- PAM (mmHg)	Log10 BNP= 0.959 + 0.00219 PAM	1,3	0,505