



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

OLIVAL PAZ DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL
AVALIADA PELA DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA
ARTÉRIA BRAQUIAL EM PACIENTES COM
PRÉ-ECLÂMPSIA

FORTALEZA - CEARÁ
2008

OLIVAL PAZ DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL AVALIADA PELA
DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM
PACIENTES COM PRÉ-ECLÂMPSIA.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador:

Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

FORTALEZA - CEARÁ

2008

OLIVAL PAZ DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL AVALIADA PELA DILATAÇÃO
FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM PACIENTES COM PRÉ-
ECLÂMPSIA.

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Profissional em Saúde da
Criança e do Adolescente da Universidade
Estadual do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre.

Defesa em: 28/03/2008

Conceito obtido: Satisfatório

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima (Orientador)
Universidade Estadual do Ceará - UECE

Prof. Dr. Fabrício da Silva Costa
Universidade Estadual do Ceará - UECE

Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho
Universidade de Fortaleza

DEDICATÓRIA

À memória de meu pai Manuel Paz de Oliveira e à minha mãe Francisca das Chagas Barbosa de Oliveira. A eles, a devoção mais profunda do meu amor filial.

À memória de meus pais adotivos José Barbosa Lima e Maria Barbosa Lima e à memória de minha tia Luzia Barbosa Lima, pertence-lhes este momento, o significado maior desta vitória, que lhes dedico como singela homenagem, diante da incomensurável grandeza de suas vidas.

À minha esposa Ana Maria, e aos meus filhos Yuri, Igor e Ana Luíza, que compõem o patrimônio mais valioso e sagrado de minha vida.

À minha irmã Maria Barbosa de Oliveira, em reconhecimento pelos muitos anos de luta, renúncia, amor e dedicação para que os meus sonhos se tornassem realidade.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a contribuição inestimável do insigne Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima que, através de sugestões e críticas, hauridas de sua rica experiência, muito contribuiu para o aprimoramento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Fabrício da Silva Costa, a expressão sincera e comovida do meu apreço e da minha gratidão.

AGRADECIMENTOS

Aos caríssimos amigos Laércio Melo, Helvécio Feitosa, Enéas Bezerra de Menezes e Arnaldo Carvalho, raros exemplos de lealdade e de firmeza de caráter.

Ao Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho, pela honra de tê-lo em minha banca examinadora.

À Dra. Márcia Maria Coelho Oliveira, por mostrar que tudo é possível. O seu entusiasmo com a ciência e empenho para que se aplique aquilo que se sabe, me comoveu.

Aos médicos residentes, Dra. Claruza Braga Holanda Lavor e Francisco Jerônimo de Sousa Neto, pelo empenho e satisfação em compartilhar da realização deste trabalho.

À Josefa Lucilda dos Santos, pela amizade, apoio e, especialmente, por proporcionar momentos sempre agradáveis e produtivos no nosso convívio diário.

Ao amigo João Batista Brandão Neto, com quem compartilho as emoções desta conquista.

*Que repouso, depois de tantas viagens, físicas e psíquicas!
Que prazer olhar para as malas fitando como para nada!
Dormita, alma dormita!
Aproveita, dormita!
Dormita!
É pouco tempo que tens! Dormita!
É a véspera de não partir nunca!*

*(Fernando Pessoa sob seu heterônimo
Álvaro de Campos em Ficções do Interlúdio)*

RESUMO

OBJETIVO - Estudar a associação entre disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com pré-eclâmpsia. **MÉTODO** - Foi realizado um estudo caso-controle, utilizando o exame Ultra-Sonográfico da artéria braquial, em 81 pacientes, sendo 40 casos e 41 controles, referidas ao serviço de Ultra-sonografia do Hospital Geral Dr. César Cals. A dilatação fluxo-mediada foi realizada com a paciente em decúbito dorsal, em ambiente tranqüilo. A artéria braquial direita era identificada com auxílio do Doppler colorido, entre 2 cm e 5 cm acima da prega cubital. Utilizamos aparelho Shimadzu, acoplado ao Doppler pulsátil e, com transdutor linear de 7,5 MHz de alta-resolução, no modo B. O diâmetro da artéria braquial é medido calculando-se a distância entre a íntima proximal e a distal (D1) na diástole. Provoca-se isquemia com compressão pneumática da artéria braquial por 5 minutos e repete-se a medida da artéria, 60 segundos após a interrupção da compressão (D2), no período da diástole. A função endotélio-dependente se dá pela fórmula: $(D2 - D1)/D1 \times 100$. **RESULTADOS** - Foi elaborada a estatística descritiva dos parâmetros estudados. Avaliamos o diâmetro da artéria braquial pré-oclusão e pós-oclusão (aumento do fluxo de sangue resultante da hiperemia induzida). A associação entre variáveis independentes e a presença de pré-eclâmpsia foi estimada através do Odds Ratio (OR) e de seu intervalo de confiança de 95% (I.C. 95%). As associações foram consideradas significativas quando o I.C. 95% não incluía o valor 1. (75%) das gestantes com pré-eclâmpsia e 26,8% das gestantes normotensas apresentaram uma diminuição do diâmetro da artéria braquial, e essa diferença foi significativa (OR=8,18; IC 95%: 2,74-25,04). **CONCLUSÕES** - identificamos uma forte associação entre a disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e as pacientes com pré-eclâmpsia.

Palavras-chaves – Disfunção endotelial, Pré-eclâmpsia, Artéria braquial, Dilatação fluxo-mediada.

ABSTRACT

OBJECTIVE - To study the association between endothelium dysfunction assessed by flow-measure dilatation of brachial artery in patients with pre-eclampsia. **METHOD**- It was done a case-control study, using the Ultra-Sound exam, being 40 cases and 41 controls, referred to ultra-sound service of General Hospital Dr. César Cals. The dilatation flow-measure was done with a patient in dorsal position, in quiet ambient. The right brachial artery was identified with aid of Doppler colored, among 2 cm and 5 cm above the fold cubital. We used the Shimadzu device, linked to pulsate Doppler and, with linear apparatus of 7,5MHz of high-resolution, at B mode. The diameter of brachial artery is measured calculating the distance between intima near and far (D1) in diastole. It provokes ischemia with pneumatic compression of brachial artery by 5 minutes and to repeat the measure of artery, 60 seconds after the interruption of compression (D2), in the period of diastole. The endothelium-dependent function provides itself by the formula: $(D2 - D1) / D1 \cdot 100$. **RESULTS** - It was elaborated the descriptive statistic of parameters studied. We assessed the diameter of pre-coronary disease and pos-coronary disease brachial artery (increase of blood flow resulting of hyperemia induced). The association among independent variables and presence of pre-eclampsia was esteemed through Odds Ratio (OR) and its interval of confidence of 95% (I.C. 95%). The associations were deemed meaningful when the IC 95% did not include the valor 1. Seventy-five percent (75%) of pregnant with pre-eclampsia and 26,8% of pregnant normotenses shown a decrease of diameter of brachial artery, and this difference was meaningful. (OR=8,18; IC 95%: 2,74-25,04). **CONCLUSIONS** - we identified a strong association between endothelium dysfunction evaluated by flow-measured dilatation of brachial artery and patients with pre-eclampsia.

KEY-WORDS - Endothelium dysfunction, Pre-eclampsia, Brachial artery, Flow-measured dilatation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

TABELAS

1	Variação do diâmetro da artéria braquial, medido pela Ultrasonografia, em casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.	53
2	Condição sócio-demográficas de casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.....	54
3	Antecedentes patológicos entre casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.....	55
4	- Distribuição do número de gestações entre casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.....	56
5	- Distribuição do “Intervalo ^z entre as Gestações” entre casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.....	57
6	Hábito de fumar e ingerir bebidas alcoólicas entre casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.....	58

QUADROS

1	Classificação dos estados hipertensivos da gestação.....	23
2	Predição da pré-eclâmpsia através do Doppler das artérias uterinas (incisura bilateral).....	62

FIGURAS

1	Causas de óbitos maternos na Ásia, África, América Latina, Caribe e países desenvolvidos.....	13
2	Mortalidade materna por patologias no Estado do Ceará, SESA, 2000.	14
3	Alterações fisiopatológicas da doença hipertensiva específica da gestação. (Adaptado de Kahhale; Zugaib, 2004).....	31
4	Anatomia da artéria braquial	45
5	Anatomia (local de mensuração).....	46
6	Técnica de aplicação da isquemia sobre a artéria braquial com o aparelho de medir pressão arterial.....	46
7	Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. Adaptado de Corretti <i>et al.</i> (2002).....	48
8	O diâmetro da artéria braquial é medido calculando-se a distância entre a íntima proximal e a distal na diástole.....	48
9	- DILA em paciente com boa função endotelial. Diâmetro basal = 4,0mm; após a oclusão = 4,8mm; DILA de 20%.....	49
10	DILA em paciente com disfunção endotelial.....	49
11	Ondas de migração trofoblástica das artérias espiraladas e sonograma das artérias uterinas, antes e após fenômeno da placentação normal.....	63

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 JUSTIFICATIVA.....	18
3 OBJETIVO.....	21
4 REVISÃO DE LITERATURA	23
4.1 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia	28
4.2 Disfunção endotelial	30
4.3 Disfunção endotelial e pré-eclâmpsia	35
4.4 Fatores de riscos associados à disfunção endotelial	38
5 METODOLOGIA	41
5.1 Pacientes material e métodos	41
5.2 Local do estudo	41
5.3 Tipo de estudo	41
5.4 Instrumento para coleta de dados.....	42
5.4.1 Covariáveis.....	42
5.4.2 Variáveis independente.....	43
5.5 Material e métodos	43
5.5.1 Análise estatística	43
5.5.2 Técnica do exame.....	43
5.5.3 Interpretação do exame.....	50
5.6 Aspectos éticos.....	50
6 RESULTADOS.....	53
7 DISCUSSÃO.....	59
8 CONCLUSÕES.....	70
REFERÊNCIAS.....	73
ANEXOS.....	83

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, atualmente, os estados hipertensivos da gestação estão entre as causas mais frequentes de mortalidade materna, principalmente quando se instalam nas suas formas mais graves: eclâmpsia e a síndrome HELLP (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005).

A grande maioria dos óbitos maternos é evitável e reflete as precárias condições socioeconômicas da população, a falta de investimentos na rede hospitalar e o reduzido número de ambulatórios disponibilizado pela rede pública, especializados no atendimento às gestantes de alto risco.

A pré-eclâmpsia é um transtorno multisistêmico de etiologia desconhecida, e representa uma das causas mais importantes de morbimortalidade materna e perinatal no mundo, afetando de 2 a 7% das gestações em nulíparas saudáveis. (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005.).

Além disso, a hipertensão arterial é responsável por uma grande parcela da morbidade e mortalidade perinatal devido a graus diversos de prematuridade e asfixia. Nos Estados Unidos, cerca de 5,5% a 13% de todos os nascimentos prematuros foram associados a quadros de hipertensão materna (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS, 1989). Nos quadros clínicos de pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia, as taxas de prematuridade podem atingir até 80% (SIBAI *et al.*, 1990). Entre nós, Taborda *et al.* (1991), encontraram taxas de prematuridade de 32,01% nos distúrbios hipertensivos da gestação.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, além de ter havido cerca de 529.000 óbitos, 20 milhões de mulheres apresentaram complicações agudas da gestação, com considerável número de seqüelas, no ano 2000. Há uma grande discrepância entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, visto que aproximadamente 99% das mortes maternas ocorrem nestes últimos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

Enquanto a razão de morte materna (RMM) é de 20/100.000 nascidos vivos nas regiões desenvolvidas, atinge 440/100.000 nas regiões em desenvolvimento, sendo 190/100.000 na América Latina e Caribe. No Brasil, a estimativa oficial da RMM é de aproximadamente 76/100.000, com valores de 53,2/100.000 no estudo de capitais, embora a OMS publique valores de 260/100.000 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004, BRASIL, 2006)

O diferencial socioeconômico da mortalidade materna, claramente percebido no Brasil (BRASIL, 2006, 2007), foi descrito até mesmo para os casos específicos de morte por hipertensão estudados em Chicago (ROSENBERG *et al.*, 2006).

Segundo estudo de Laurenti *et al.* (2004), eles constataram que 67,1% das mortes maternas foram decorrentes de causas obstétricas diretas. Quanto aos diagnósticos específicos, predominaram os transtornos hipertensivos, com quase 25%, praticamente a mesma proporção correspondente às causas obstétricas indiretas. Somente a doença hipertensiva específica da gravidez (pré-eclâmpsia e eclâmpsia) totalizou 37% de todas as mortes obstétricas diretas.

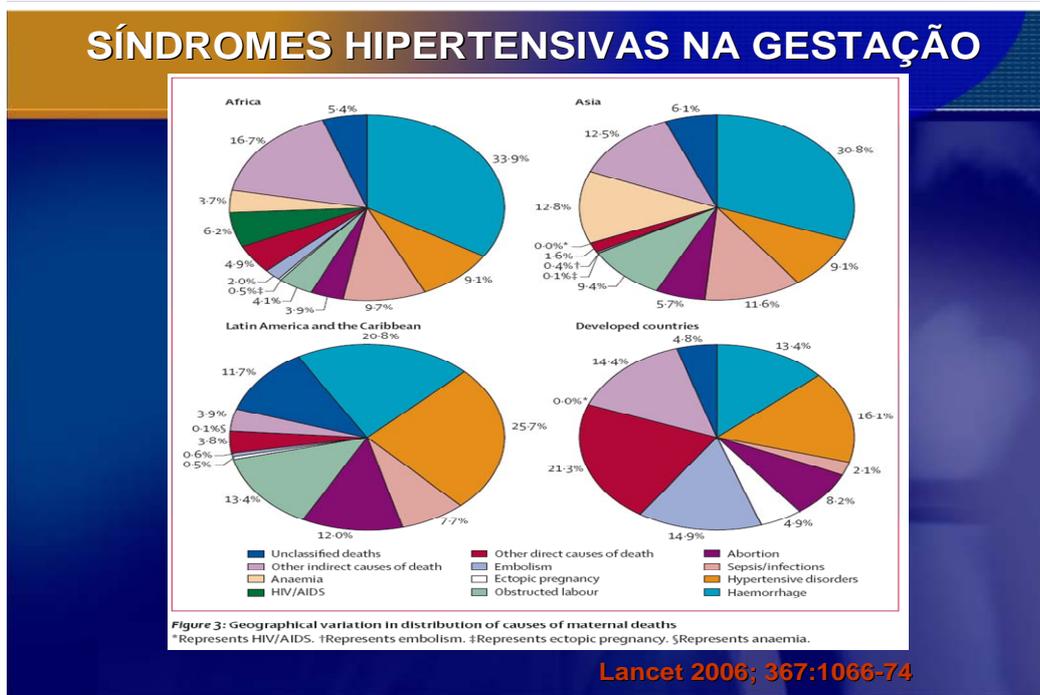


FIGURA 1 – Causas de óbitos maternos na Ásia, África, América Latina, Caribe e países desenvolvidos.

A análise das causas das mortes maternas em revisão sistemática realizada pela Organização Mundial da Saúde demonstrou que na África e Ásia o principal motivo de morte foram as hemorragias. Na América Latina e Caribe a causa primeira dos óbitos foi a hipertensão (KHAN *et al.*, 2006). Vale ressaltar, que, as causas obstétricas diretas são as principais razões dos óbitos, podendo ser evitáveis em sua grande maioria.

Hipertensão arterial, infecção e hemorragia não estão mais entre as principais causas de morte nos países desenvolvidos, porém continuam em destaque nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a hipertensão arterial é a causa de morte materna mais freqüente (TANAKA *et al.*, 1999). Este cenário já deveria ter mudado, pois existem intervenções que, comprovadamente, reduzem o número de mortes maternas decorrentes dessas complicações obstétricas (CARROLI *et al.*, 2001).

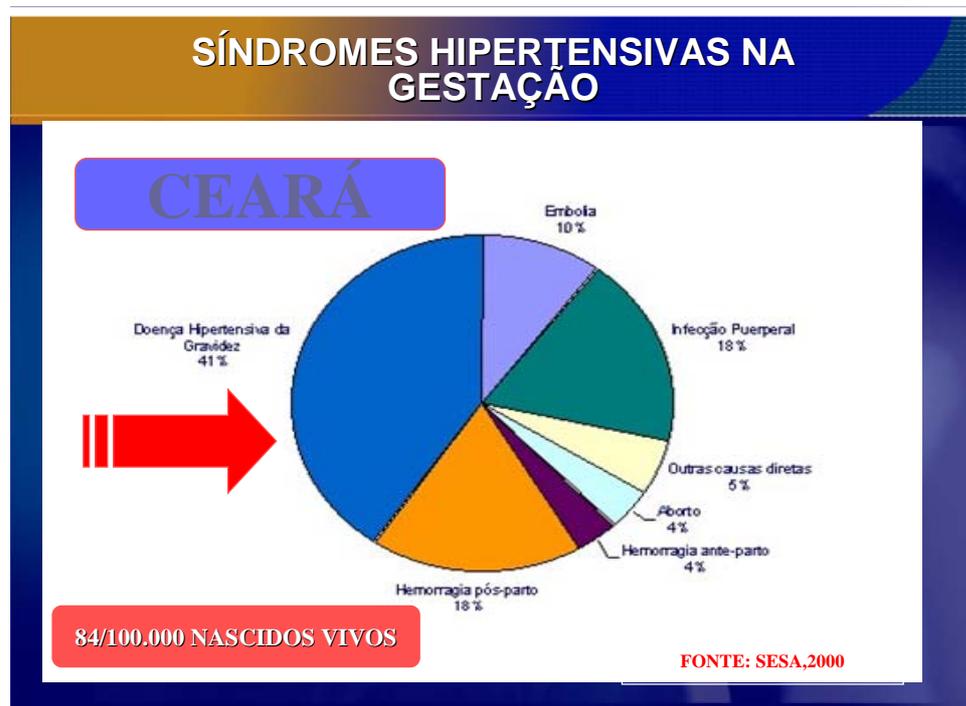


FIGURA 2 – Mortalidade materna por patologias no Estado do Ceará, (CEARÁ, 2000).

No Estado do Ceará segundo, a Secretária de Saúde do Estado do Ceará (SESA), as síndromes hipertensivas na gestação contribuíram com 41% da mortalidade materna.

As síndromes hipertensivas da gestação são as complicações médicas mais freqüentes durante o ciclo gestacional, com prevalência de 5-10%. O emprego do termo hipertensão na gravidez abrange um espectro amplo de pacientes, as quais podem ter apenas mínimas alterações de pressão arterial, ou hipertensão grave com várias disfunções orgânicas (SIBAI, 1992).

Ressalta-se ainda o custo social dos anos de vida perdidos por mulheres, em sua maioria jovens com menos de 30 anos de idade, conforme apresentado nos relatos de Braga *et al.* (1979), com 58,82%, Pazero *et al.* (1998), com 58,56%, Aguiar *et al.* (1991), com 66,7%, e Andrada *et al.* (2002), com 47,6% de óbitos maternos nessa faixa etária.

O custo para o sistema de saúde do país, que arca com internações de gestantes de longa permanência e alto custo, além das internações dos recém-nascidos prematuros em unidades de terapia intensiva neonatais por longos períodos, deve ser levado em consideração quando da abordagem do tema hipertensão e gravidez.

O diagnóstico precoce e preciso, e o tratamento adequado são fundamentais para que possamos alterar para melhor os resultados maternos e perinatais. Os objetivos do manejo das gestações complicadas por hipertensão arterial devem estar voltados para proteger a mãe dos efeitos deletérios da hipertensão, especialmente da hemorragia cerebral, para minimizar a prematuridade, para manter uma perfusão útero-placentária adequada, reduzindo a hipóxia, o crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e o óbito perinatal, além de promover a completa restauração da saúde materna (SAAB NETO, 2003).

Mais de 100 testes foram avaliados para predizer a pré-eclâmpsia e nenhum ideal foi descrito, principalmente pelo alto custo, como também pela pouca acurácia.

Em virtude dos dados estatísticos acima relatados, qualquer esforço no sentido de avaliarmos um novo método de exame complementar que seja reprodutível e de baixo custo para avaliarmos a síndrome hipertensiva da gestação, estará dando nossa contribuição para reduzir a morbimortalidade materna e perinatal.

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A dilatação fluxo-mediada endotélio-dependente da artéria braquial (DILA), ou simplesmente reatividade da artéria braquial é um método pouco estudado para avaliar a função endotelial. A pré-eclâmpsia, tem na sua fisiopatologia a disfunção do endotélio vascular. A DILA foi descrita pela primeira vez por Anderson e Mark (1989) e foi iniciada na pesquisa clínica no começo da década de 1990 (CELERMAJER; SORESEN; GOOCH; 1992), em pacientes de risco para aterosclerose.

Na atualidade, a DILA através da ultra-sonografia inclui-se como um exame não-invasivo e simples, para o estudo da função endotelial. A fundamentação da DILA é baseada no chamado “*shear stress*” (aumento do fluxo), que estimula o endotélio a secretar o óxido nítrico, o qual é responsável por 70% da vasodilatação. Um estudo de Faulex *et al.* (2003), relata que em uma artéria saudável a DILA varia entre 5 e 15%. Naquelas pacientes com disfunção endotelial, a DILA encontra-se reduzida e, em alguns casos poderá ocorrer vasoconstrição. Na gravidez normal, o óxido nítrico está aumentado ao passo que, na pré-eclâmpsia ocorre uma redução do vasodilatador por conta da disfunção endotelial. A dilatação fluxo-mediada endotélio-dependente da artéria braquial é hoje um dos melhores métodos para avaliar a função do endotélio vascular. Cockell *et al.* (1997), e Sladek *et al.* (1997), informaram que a DILA e a síntese do óxido nítrico estão prejudicadas em mulheres com pré-eclâmpsia. A DILA começa a ser estudada na avaliação da pré-eclâmpsia, doença que tem na sua fisiopatologia como um fator importante à disfunção endotelial.

A utilização do Doppler das artérias uterinas na predição das complicações pré-eclâmpsia, apresenta resultados conflitantes; Papageorghiou *et al.* (2001), mostraram a necessidade de uma maior investigação através de métodos mais fidedignos. O Doppler das artérias uterinas apresenta valor preditivo positivo muito baixo, praticamente inviabilizando este método como um preditor eficiente da pré-eclâmpsia. Eles concluíram que a disfunção endotelial, a qual é fundamental na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, pode ser detectada pelo uso do da Ultra-sonografia

através da DILA da artéria braquial. Diante do exposto, e, principalmente devido ao baixo valor preditivo positivo do Doppler das artérias uterinas na predição das complicações da DHEG, resolvemos avaliar a ocorrência de disfunção endotelial (através da DILA da artéria braquial) em pacientes com a pré-eclâmpsia.

OBJETIVO

3 OBJETIVO

- Estudar a associação entre disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com pré-eclâmpsia, comparando-as com gestantes normotensas.

REVISÃO DE LITERATURA

4 REVISÃO DE LITERATURA

No passado, a classificação das síndromes hipertensivas da gestação foi bastante variável, levando com frequência a confusões, no tratamento clínico, e em relação a pesquisa quanto a sua etiologia. (EASTMAN *et al.*, 1952). O grupo de estudo de hipertensão na gestação do *National Institute of Health*, dos Estados Unidos (WORKING GROUP REPORT ON HIGH BLOOD PRESSURE, 2000), em sua última revisão de 2002, apresentou proposta de classificação para os estados hipertensivos da gestação, estabelecendo seis grupos distintos, separados por criteriosa *anamnese*, exame físico e achados laboratoriais, resumidos no quadro 1.

QUADRO 1 - Classificação dos estados hipertensivos da gestação

Hipertensão crônica	Hipertensão presente antes da gravidez ou diagnosticada antes de 20 semanas.
Pré-eclâmpsia - Eclâmpsia	Hipertensão ligada à gestação, diagnosticada após 20 semanas de gravidez e associada com proteinúria; eclâmpsia se houver convulsões.
Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica	Início agudo ou piora da proteinúria, um súbito aumento na pressão arterial, trombocitopenia ou aumento das enzimas hepáticas após 20 semanas de gestação, em mulher com hipertensão pré-existente.
Hipertensão gestacional	Hipertensão diagnosticada após 20 semanas de gestação, sem proteinúria.
Hipertensão transitória	A hipertensão se resolve até 12 semanas após o parto

Adaptado do Grupo de Estudo de Hipertensão na Gravidez do Instituto Nacional de Saúde (NIH), 2000.

Recentemente, tem havido uma explosão de estudos explorando os mecanismos responsáveis pela pré-eclâmpsia. Esta síndrome caracterizada como hipertensão após a vigésima semana de gestação (pressão sanguínea sistólica maior ou igual a 140 mm Hg e diastólica maior ou igual a 90 mm Hg) com presença de proteinúria (excreção urinária maior ou igual a 0,3 g/dl) (ROBERTS *et al.*, 2003), é a maior causa de

mortalidade materna e fetal e de uma sobrecarga financeira para os governos ao redor do mundo (VILLAR *et al.*, 2003).

A pré-eclâmpsia é uma patologia da gestação, e se constituem no Brasil, a primeira causa de morte materna, principalmente quando se instalam nas suas formas graves, como a eclâmpsia e a Síndrome Hellp (BRAGA *et al.*, 1983). Por outro lado, a pré-eclâmpsia representa a primeira causa de óbito perinatal e aos sobreviventes existe risco aumentado de hipóxia neonatal (ZUGAIB *et al.*, 1985).

Pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome obstétrica, caracterizada por hipertensão arterial, proteinúria e por graus variáveis de comprometimento sistêmico. A frequência da PE varia entre 2% e 7% entre nulíparas saudáveis, sendo que nesses casos se apresenta em cerca de 75% das vezes sob formas clínicas leves e com discreta repercussão materna e perinatal. Por outro lado, a frequência e a gravidade da doença possa se elevar de forma substancial em face de fatores de risco que não devem ser negligenciados na identificação inicial da paciente (SIBAI; DEKKER; KUPFERMINC, 2005).

A identificação dos fatores de risco para síndromes hipertensivas poderia proporcionar o acompanhamento precoce de gestantes expostas, o que levaria à redução de custos, tanto de cunho emocional, como financeiros que cercam a gestação de alto-risco, como a pré-eclâmpsia.

A disfunção da célula endotelial está implicada na patogênese da pré-eclâmpsia. A causa da disfunção endotelial ainda é desconhecida, porém mais recentemente existe a possibilidade do envolvimento de fatores genéticos e imunológicos. Dekker *et al.* (1999); relataram que história familiar de pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia prévia, intervalo entre as gestações, idade, paridade, mudança de parceiro, hipertensão arterial crônica, trombofilias, nefropatias, gestação múltipla, colagenosas, neoplasia trofoblástica gestacional, são fatores de risco que estão associados à ocorrência de pré-eclâmpsia.

A definição dos riscos gestacionais inerentes à gestação em idade avançada tem sido preocupação da obstetrícia, uma vez que cresce o número de mulheres em todo o mundo que retardam a primeira gravidez. A busca pela independência financeira, o maior tempo de formação requerido pelo mercado de

trabalho moderno, as separações e novas uniões conjugais, aliados às possibilidades oferecidas pelos atuais métodos de anticoncepção e fertilização assistida contribuem para este fenômeno universal (MATHEWS *et al.*, 2002; ASTOLFI *et al.*, 2002).

Permanece controversa a associação da idade materna avançada com o desencadeamento da hipertensão induzida pela gravidez (HIG). Estudo multicêntrico norte-americano do *The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group* (SIBAI *et al.*, 1997) não encontrou variação na incidência de HIG nas diversas faixas etárias, ao passo que outros estudos de casuísticas volumosas (ZIADEH *et al.*, 2001; GREGORY *et al.*, 2003), apontam maior incidência nas gestantes mais idosas.

O estudo norueguês realizado por Lie *et al.* (1998), mostra que o risco de pré-eclâmpsia em uma segunda gravidez aumenta com a idade materna (1,3% por 5 anos de aumento da idade).

No que diz respeito à paridade, a pré-eclâmpsia, geralmente se manifesta em pacientes que engravidam pela primeira vez. O estudo clássico de Macgillivray demonstra a importância da nuliparidade como fator de risco. No referido estudo, há redução de 2/3 na prevalência da pré-eclâmpsia severa, e 1/3 nas formas leves, em pacientes com gestação prévia. O autor também refere que, quando a primeira gravidez ocorre sem alteração da pressão arterial, o risco de pré-eclâmpsia, na segunda gestação, diminui em seis vezes (MACGILLIVRAY, 1958). Contudo, Campbell *et al.* (1983), examinando um grupo de 754 gestantes com antecedentes de abortamento, não encontram o referido efeito protetor, na segunda gravidez. Dessa forma, atualmente a doença é considerada apanágio da primigesta.

Com relação à mudança de parceiro, um estudo prospectivo recente de Trupin *et al.*, (1996); com 5.068 mulheres nulíparas e 5.800 multíparas, das quais 573 tiveram novos parceiros, restou constatado que a incidência de pré-eclâmpsia em mulheres nulíparas foi de 3,2% e nas multíparas que mudaram de parceiro foi de 3%, isto é semelhante se comparado com uma incidência significativamente baixa de pré-eclâmpsia (1,9%), em mulheres multíparas que não mudaram de parceiro. Robillard *et al.* (1994), demonstraram que mulheres multíparas com hipertensão induzida pela gestação e que tiveram um novo parceiro foi de 66,7% dos casos, comparados com 24,1% das multíparas normotensas. Lie *et al.* (1998), publicaram

recentemente dados baseados na população da Noruega (1967-1992; aproximadamente 60.000 nascimentos por ano), e confirmaram o impacto dos fatores de risco paterno no desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

No que concerne a história familiar de pré-eclâmpsia severa e eclâmpsia, parece existir uma tendência familiar. Chesley *et al.* (1968), encontraram uma incidência de pré-eclâmpsia em 26% das filhas de mulheres que tiveram pré-eclâmpsia, e de 8% nas noras. Cincotta *et al.* (1991), avaliando 368 mulheres primigrávidas, encontraram 18 mulheres (4,9%) do total do grupo estudado que tiveram uma mãe e/ou irmã que tinham tido pré-eclâmpsia. Destas 18,5 (27,7%) desenvolveram pré-eclâmpsia. Em mulheres sem história familiar de pré-eclâmpsia (n=350), 29 (8,3%) desenvolveram pré-eclâmpsia. Quatro (22,2%) das mulheres com história familiar positiva desenvolveram pré-eclâmpsia severa comparadas com 18 (5,1%) com história negativa. Assim, a história familiar de pré-eclâmpsia está associada ao aumento do risco triplicado para pré-eclâmpsia e quadruplicado para pré-eclâmpsia severa. Desta forma, uma simples história familiar pode identificar um grupo de pacientes que deverá ser acompanhado com mais esmero durante toda a gravidez.

De acordo com Sibai *et al.* (1986), a história de pré-eclâmpsia prévia é um fator de risco importante no aparecimento da doença. O risco de pré-eclâmpsia em gravidez subsequente é maior quando a pré-eclâmpsia é mais severa e aparece mais precocemente. No geral, 21% das gestações subsequentes eram complicadas por pré-eclâmpsias severas no segundo trimestre. Mulheres que tiveram pré-eclâmpsia na primeira gestação têm sete vezes mais riscos de pré-eclâmpsia numa segunda gravidez.

Sobre o intervalo entre as gestações, o estudo norueguês de Lie *et al.* (1986) constataram que o risco de pré-eclâmpsia em uma segunda gravidez aumenta com o intervalo de tempo entre as gestações. Quanto maior o intervalo de tempo entre as gravidezes maior o risco de desenvolver a patologia (1,3% a cada 5 anos de intervalo entre a primeira e a segunda gestação).

Em relação ao tabagismo, Klonoff-Cohen *et al.* (1994), acompanharam 110 pacientes fumantes e nulíparas com pré-eclâmpsia e 115 nulíparas sadias com

idade entre 15-35 anos; concluíram que a associação de mulheres que fumavam durante a gravidez e pré-eclâmpsia não foi estatisticamente significativa.

No que concerne à obesidade a mesma é um fator de risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Stone *et al.* (1994), acharam que o único fator de risco associado com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia severa era a obesidade acentuada em algumas pacientes, e, uma história de pré-eclâmpsia em múltiparas. Embora a obesidade severa esteja associada à pré-eclâmpsia, a presença de hipertensão crônica pode ser um fator confundidor e, este foi excluído do estudo.

A respeito do diabetes, a existência de uma ampla evidência da relação obesidade/resistência à insulina e o risco do desenvolvimento de pré-eclâmpsia, atualmente, é muito controversa. Porém, o que existe na realidade, é um grande número de hipertensas gestantes com diabetes de longa duração e que, por serem hipertensas, podem atrair uma pré-eclâmpsia superajuntada, além de que, no grupo de diabéticas gestacionais, que consiste em 80 a 90% das grávidas diabéticas, muitas têm obesidade ou idade avançada, contribuindo para a associação com a hipertensão (SCHAFFIR *et al.*, 1995). Segundo Siddiqi *et al.* (1991) o diabetes tipo I está associado com um aumento na incidência de pré-eclâmpsia, especialmente no diabetes complicado por vasculopatia; um incremento de 30% tem sido relatado entre mulheres das classes D, F, e R de *White*.

Sobre a Hipertensão Arterial Crônica (HAC) as pacientes com aumento de peso e de pressão arterial pré-gravídicos têm maior probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia (SIBAI *et al.*, 1995). A chance destas apresentarem pré-eclâmpsia está aumentada em pacientes com hipertensão severa de longa data e naquelas com doença cardiovascular ou renal pré-existente. Em mulheres com história de pré-eclâmpsia severa precoce, a hipertensão crônica foi encontrada em aproximadamente 30-40% destas (DEKKER *et al.*, 1995). A grande maioria de mulheres com hipertensão crônica tem hipertensão essencial, as quais em alguns casos estão relacionadas com obesidade.

Quanto à Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), Rijhsingani *et al.* (1997), em um estudo retrospectivo, avaliaram o risco de pacientes desenvolverem pré-eclâmpsia nos casos em que foram diagnosticados triploidias no segundo trimestre. Os

autores concluíram que na gravidez complicada pela triploidia, o risco de desenvolver pré-eclâmpsia ou hipertensão no segundo trimestre é de, aproximadamente, 35%. A elevação dos níveis séricos de gonadotrofina coriônica e placentomegalia são marcadores importantes para o risco aumentado de pré-eclâmpsia.

Alguns autores têm apontado dados sugerindo que a gestação múltipla não é um fator de risco para pré-eclâmpsia (SANTEMA *et al.*, 1995). Porém, outras séries têm mostrado que a incidência e a severidade da pré-eclâmpsia, a incidência de eclâmpsia e, a incidência de pré-eclâmpsia precoce estão significativamente aumentadas em pacientes com gestação múltipla (COONROD *et al.*, 1995). Em uma série de estudos ficou constatado que o risco para pré-eclâmpsia foi de aproximadamente 4 vezes maior (LONG *et al.*, 1987).

4.1 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia

O endotélio vascular tem importante função na regulação da resistência periférica e, portanto, na regulação da pressão arterial (PA) sistêmica. As células endoteliais têm participação direta nos mecanismos contráteis e relaxadores da microcirculação através da produção de substâncias vasoativas que atuam localmente, modulando o tônus das células musculares lisas da parede dos vasos adjacentes (FIGURA 3). A produção dessas substâncias é ativada por alterações na concentração de mensageiros intracelulares, como monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e cálcio, a partir de interações das células endoteliais com constituintes do plasma (por exemplo, plaquetas).

As substâncias vasoativas podem ser classificadas em duas classes:

- **fatores relaxantes** (óxido nítrico (ON), prostaciclina (PGI₂) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio) e,
- **fatores constritores** (endotelina, tromboxane, angiotensina II e radicais oxigenados livres) do endotélio (BARRON *et al.*, 1993; MONCADA *et al.*, 2002).

O endotélio vascular é considerado um tecido ativo e dinâmico. Esse verdadeiro órgão controla funções importantes no organismo, tais como a regulação do tônus vascular, fluidificação, manutenção da circulação sangüínea, assim como a resposta inflamatória. Dessa forma, o endotélio representa uma interface entre os elementos da circulação e os vários sistemas do organismo (GONZALES *et al.*, 2003).

O óxido nítrico é o principal fator de relaxamento derivado do endotélio, encarregado de manter o tônus vascular e a reatividade endotelial. A resposta vasomotora do endotélio em situação de normalidade ocorre, em função do fluxo sangüíneo e do estresse de cisalhamento que incide sobre a parede do vaso (GONZALES *et al.*, 2003; MOYNA, 2004).

O endotélio parece ser o alvo principal para os produtos circulantes, explicando assim as lesões em múltiplos órgãos habitualmente observadas. O trofoblasto parece ser a origem do estímulo antigênico indutor de ativação endotelial, acarretando maior reatividade vascular, vasoespasma generalizado, alterações na permeabilidade capilar e ativação do sistema de coagulação.

A ativação endotelial verificada na pré-eclâmpsia acarreta um transtorno generalizado, interferindo na regulação do tônus vascular, levando neutrófilos e macrófagos a transpor a barreira endotelial e ativando o sistema de coagulação. O endotélio produz substâncias vasoconstritoras, sendo a endotelina 1 a principal representante. Essa substância é dez vezes mais potente que a angiotensina II, sendo liberada em resposta à adrenalina e à hipoxia, tem meia-vida bastante curta e age principalmente nos vasos sangüíneos locais e nos rins.

Sua função em pequenas doses é manter o tônus do vaso, mas em pacientes com pré-eclâmpsia seus níveis são elevados. A lesão induz o endotélio a ter propriedades pró-coagulantes, a formar moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. Todos os fatores já citados anteriormente que geram um estresse oxidativo irão ativar genes nas células vasculares, estimulando a síntese endotelial de fatores vasoconstritores, citocinas próinflamatórias, de fatores de crescimento e trombogênicos.

Assim, na disfunção endotelial a redução da biodisponibilidade de NO aumenta o excesso de oxidantes e a expressão de moléculas de adesão,

contribuindo não somente para a iniciação, mas também para a progressão da formação de placas de aterosclerose, engatilhando os eventos cardiovasculares. Os mecanismos responsáveis pela vasodilatação associada à gravidez normal ainda são pouco compreendidos, mas estudos sugerem que o NO é o mediador mais importante para a redução da resistência vascular, além de ser o mais importante regulador do tônus vascular, incluindo o efeito neuro-humoral.

4.2 Disfunção endotelial

Todas as características clínicas da pré-eclâmpsia podem ser explicadas como resposta materna à disfunção endotelial generalizada (ROBERTS *et al.*, 1991; REDMAN *et al.*, 1999).

O distúrbio do endotélio leva a hipertensão arterial, aumento da permeabilidade vascular, resultando em edema e proteinúria, e a ativação de plaquetas e de componentes da cascata de coagulação, levando à coagulopatia. Estas mudanças também causam isquemia de órgãos-alvo, tais como, o cérebro, fígado, rim e placenta. .

Apesar de a hipertensão arterial ser a manifestação mais freqüente da pré-eclâmpsia, os achados patológicos indicam que o aumento da pressão arterial não é o fator de importância primária, mas sim a redução da perfusão tecidual. Esta, por sua vez, é secundária ao vasoespasmio arteriolar e à lesão endotelial, que elevam a resistência periférica total e a pressão sanguínea (FIGURA 3). Dessa maneira, ocorrem alterações em todos os órgãos.

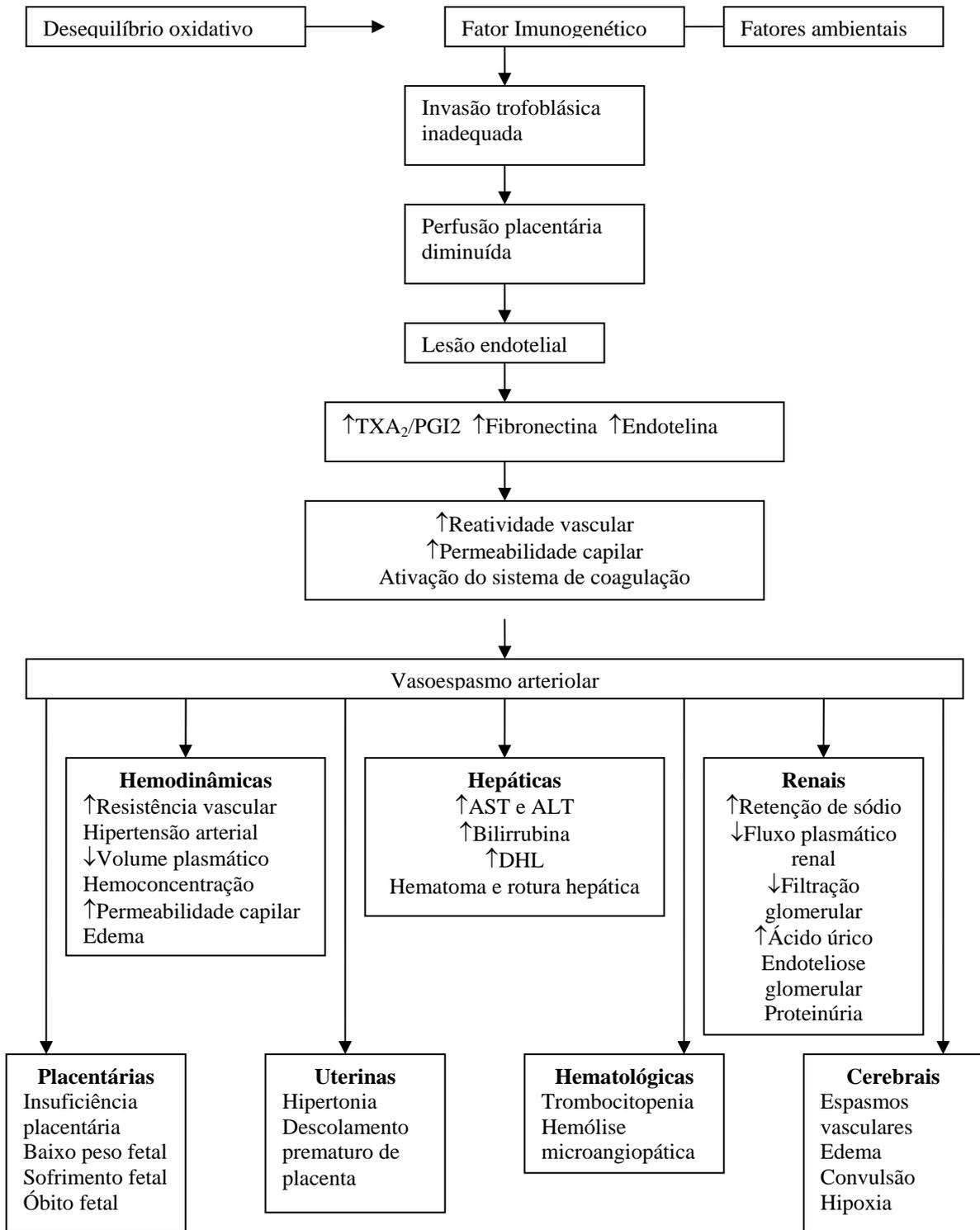


FIGURA 3 - Alterações fisiopatológicas da doença hipertensiva específica da gestação. (Adaptado de Kahhale; Zugaib, 2004).

No que concerne às alterações cardiovasculares advindas da síndrome hipertensiva específica da gestação, pode-se afirmar que a pressão arterial resulta do débito cardíaco e da resistência periférica total. Não obstante, o débito cardíaco elevar-se em aproximadamente 50% durante a gestação normal, o nível da pressão arterial normalmente não se eleva, chegando mesmo a diminuir na primeira metade da gestação. Isto ocorre porque a redução da resistência periférica total se dá pelo desvio do fluxo sanguíneo sistêmico para a placenta, que funciona como um *shunt* arteriovenoso, como também devido à ação de várias substâncias vasodilatadoras, como a prostaciclina, a prostaglandina E (PGE) e o óxido nítrico.

Na síndrome hipertensiva específica da gestação, o volume plasmático é menor em comparação com a gestação normal. A ocorrência da lesão endotelial leva ao aumento da permeabilidade capilar, havendo extravasamento do plasma para o meio extravascular, o que, dá origem ao edema e à hemoconcentração. Devido ao aumento da viscosidade sanguínea aparecem os fenômenos trombóticos. Com o decurso do vasoespasmos generalizado, a resistência periférica total eleva-se, levando à isquemia em todos os órgãos.

No que diz respeito ao débito cardíaco na pré-eclâmpsia, há estudos em que ele se mostra aumentado, normal ou diminuído (EASTERLING *et al.*, 1990; BOSIO *et al.*, 1999; CONROY, 1999). Contudo, a grande maioria dos estudos com mulheres com pré-eclâmpsia não tratadas tem débito cardíaco normal ou pouco reduzido (WALLENBURG, 1988).

Essa disparidade mostra que existem diferenças na gravidade e na duração do quadro clínico, assim como o tratamento proposto. Com isso, a resistência periférica total aumentada é a principal responsável pela elevação da pressão arterial na síndrome hipertensiva específica da gestação.

Há evidências relevantes de estreitamento arteriolar na pré-eclâmpsia, dado que as alterações no diâmetro das arteríolas da retina se correlacionam diretamente com a gravidade e os achados de biópsia renal de mulheres com doença hipertensiva específica da gestação (POLLAK *et al.*, 1960). Nos vasos da conjuntiva e do leito ungueal ocorrem achados semelhantes. É pouco provável que esse efeito seja determinado pela hiperatividade do sistema nervoso autônomo,

porque gestantes com pré-eclâmpsia que foram submetidas a bloqueio ganglionar com fármacos simpaticolíticos e à anestesia raquidiana seletiva alta não apresenta diminuição da pressão arterial. Segundo os estudos de Pollak *et al.* (1950), fatores humorais estariam implicados. Com o advento desses resultados, despontaram vários estudos com propostas para avaliação de possíveis fatores humorais responsáveis pelo vasoespasmo.

Dentre os vasoconstritores endógenos estudados, se sobressaem as catecolaminas, a angiotensina II e a endotelina. Conforme a avaliação desses vasoconstritores as catecolaminas têm participação mínima ou nenhuma, enquanto que as concentrações de angiotensina II circulantes são menores em mulheres com síndrome hipertensiva específica da gestação (HANSSENS *et al.*, 1991). A endotelina no vasoconstritor produzido pelas células endoteliais, acham-se aumentados na pré-eclâmpsia. No entanto, nessas mulheres, as concentrações plasmáticas são menores que as necessárias para originar contração da musculatura lisa vascular *in vitro* (TAYLOR *et al.*, 1990).

O vasoespasmo presente na pré-eclâmpsia poderia ser explicado possivelmente pela resposta exacerbada a fatores vasopressores, quando comparados com a gestante normal (DIECKMAN *et al.*, 1937; CHESLEY *et al.*, 1958). No que diz respeito à angiotensina II, a gestante normal, quando comparada à não-gestante, resiste aos efeitos pressóricos dessa substância, enquanto a gestante com pré-eclâmpsia perde essa refratariedade sendo altamente sensível à angiotensina II (ABDUL-KARIM *et al.*, 1961; TALLEDO *et al.*, 1968).

As lesões hepáticas podem ser observadas em pacientes com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia e são provenientes do intenso vasoespasmo. No geral, ocorrem dois tipos de lesões: no início, hemorragias periportais e, posteriormente, sinais de necrose constituindo a necrose hemorrágica periportal (SHEEHAN *et al.*, 1963). O reflexo de tais lesões é a elevação dos níveis séricos das transaminases. A ocorrência de sangramento intenso pode se estender até a cápsula de Glisson, e formar um hematoma subcapsular que pode evoluir com rotura e hemorragia intraperitoneal, geralmente fatal.

Com relação às alterações pulmonares, a hipersecreção da árvore respiratória é ocorrência comum nas pacientes com pré-eclâmpsia, como resultado do maior ingurgitamento venoso. Ainda em decorrência do vasoespasmo verifica-se aumento do gradiente alvéolo-capilar possibilitando, em algumas situações, dificuldades adicionais para adequada troca gasosa, podendo levar a edema pulmonar ou à broncopneumonia aspirativa, tendo como conseqüência a insuficiência respiratória grave.

Quanto às alterações cerebrais, ao contrário do que se pensava, o edema cerebral raramente tem relação direta com a morte materna por eclâmpsia. Geralmente ele está relacionado com o estado pós-convulsivo ou *post-mortem*. A hipertensão arterial grave pode levar à rotura de artérias com hemorragia cerebral e esta é, de fato, a responsável pela maioria dessas mortes. As áreas de infarto cerebral podem estar presentes em, aproximadamente, 25% das mulheres com eclâmpsia (LOUREIRO *et al.*, 2003).

As alterações da coagulação podem ocorrer na doença hipertensiva específica da gestação (BELL, 1980). A coagulação intravascular disseminada está presente em cerca de 10% dos casos de pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia (ROBERTS *et al.*, 1976), podendo, também, se manifestar na doença hipertensiva específica da gestação grave por meio do consumo de fibrinogênio e plaquetas, a ponto de causar sangramentos. A real etiologia da pré-eclâmpsia ainda não se define com clareza, entretanto é possível identificar em sua fisiopatologia o vasoespasmo generalizado e a ativação da coagulação, provavelmente relacionados a dano endotelial mediado por ativação do sistema imunológico materno.

Na síndrome hipertensiva específica da gestação, há uma diminuição da perfusão renal a qual determina redução no fluxo plasmático renal e na filtração glomerular. Conseqüentemente, os níveis de creatinina e uréia podem aumentar. Da mesma forma, a concentração plasmática de ácido úrico eleva-se e está diretamente relacionada à gravidade da doença (BITTAR *et al.*, 1991).

O conjunto de alterações denominado glomeruloendoteliose se caracteriza por espessamento da parede capilar, presença de células endoteliais com citoplasma de volume aumentado, vacuolização, células espumosas,

condensação das membranas e proliferação de organelas citoplasmáticas. Novos achados associados à doença relacionam aumento das células e da matriz mesangial, que se interpõem entre a membrana basal e as células endoteliais. Com relação aos depósitos subendoteliais foi descrita não só a presença de depósitos de fibrina, mas também a presença de IgM e material constituinte da própria membrana basal e da matriz mesangial. A simples presença de lesões glomerulares parece não se correlacionar de forma direta com a presença de proteinúria, sendo possível observar tais lesões em pacientes com hipertensão arterial sem identificação laboratorial de proteinúria. Para que ocorra proteinúria, é necessário que modificações avancem de forma que aconteça uma quebra na integridade de barreiras responsáveis pela seletividade glomerular em relação às proteínas (MORAN *et al.*, 2004).

4.3 Disfunção endotelial e pré-eclâmpsia

O endotélio foi visto por um longo tempo como uma membrana inerte, semipermeável, existente entre o sangue e a parede do vaso. Hoje, este conceito mudou totalmente e se considera o endotélio como um importante órgão endócrino, grande e muito ativo, responsável por um grande número de funções fisiológicas vitais (LYALL, 1996). O endotélio vascular é formado por uma camada única de células escamosas epiteliais com forma poligonal e alongada que estabelecem complexos juncionais com suas vizinhas. As células endoteliais se dispõem de modo longitudinal ao fluxo sangüíneo.

O endotélio intacto tem propriedades anticoagulantes. Enquanto o endotélio danificado, ativa as células endoteliais e aumenta a sensibilidade aos agentes vasopressores, promovendo a coagulação (LYALL, 1996). Muitos dos estimulantes da produção dos fatores relaxantes endoteliais são liberados por plaquetas agregadas.

Na presença de fatores de risco como o aumento de colesterol sérico, as conseqüências da disfunção endotelial são exacerbadas. A diferenciação celular induzida pelo stress está prejudicada, exibindo fenótipos com o aumento da atividade mitótica, diminuição do contato intercelular, aumento da permeabilidade

para macromoléculas e aumento da expressão de moléculas que induzem vasoconstrição, adesão e trombose.

Avaliações *in vivo* da função endotelial podem ser invasivas ou não-invasivas. As não-invasivas podem ser medidas pela mudança no diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo (dilatação fluxo-mediada), esta metodologia é completamente segura e, provavelmente mais satisfatória para o exame de mulheres grávidas (CELERMAJER, 1992; SAVVIDOU, 2000).

Em um estudo de Yoshida *et al.*, 2000, para esclarecer a função do endotélio vascular nas mulheres grávidas com doenças hipertensivas, foi avaliada a vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial e comparada com os níveis plasmáticos de fibronectina. A medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial foi determinada pela mudança no diâmetro da artéria braquial durante a hiperemia em 58 mulheres grávidas normais, 22 mulheres com pré-eclâmpsia, e 15 mulheres grávidas com hipertensão crônica. Em 41 das 95 mulheres grávidas, mensuraram-se os níveis plasmáticos de fibronectina. A vasodilatação fluxo-mediada em pré-eclâmpticas e hipertensas crônicas foram significativamente menor que em mulheres grávidas normais. Porém, nas hipertensas crônicas a vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial foi maior que em mulheres com pré-eclâmpsia. Havia uma correlação significativamente negativa entre vasodilatação e os níveis plasmáticos de fibronectina. O resultado do estudo indica que a função endotelial pode ser avaliada não invasivamente em grávidas com doenças hipertensivas pela mensuração da vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial com ultra-sonografia de alta resolução.

- A relação entre disfunção endotelial e pré-eclâmpsia foi realizada através de um estudo de caso-controle, Chambers *et al.* (2001), num total de 113 pacientes com pré-eclâmpsia prévia (n=35 com episódio recorrente; n=78 com um episódio simples) e 48 mulheres com gravidez prévia sem complicações, todas elas estavam pelo menos há 3 meses do pós-parto(média de 3 anos). A DILA (dilatação fluxo-mediada) foi menos acentuada em mulheres com pré-eclâmpsia prévia do que em mulheres que tiveram gestações normais previamente do grupo controle; a DILA foi ainda mais baixa no grupo com pré-

eclâmpsia recorrente prévia. Os autores acreditam que a função endotelial está alterada em mulheres com história de pré-eclâmpsia prévia e não é explicada através de fatores de risco maternos estabelecidos. Estudos da reatividade da artéria Braquial têm demonstrado uma piora na resposta vasodilatadora em pacientes com fatores de risco para coronariopatia, assim como, hipercolesterolemia, hipertensão, fumantes, diabetes melitos, hiperhomocisteína e idade avançada. Uma estreita relação entre a disfunção endotelial nas artérias coronárias e braquial tem sido demonstrada (SORENSEN *et al.*, 1995).

- Chequer *et al.* (2006), reportaram correlação significativa entre DILA e espessamento médio-intimal (EMI), que é também indicador precoce de aterosclerose (r de Spearman $-0,315$; $p = 0,042$).
- A confiabilidade do DILA parece estar sujeita há algumas limitações que podem ocorrer durante a realização do exame, a saber: Os parâmetros da artéria braquial são dependentes da experiência do examinador, assim, como a má qualidade da imagem pode dificultar a definição das bordas do vaso e a mudança no imageamento do local pré e pós hiperemia; poderá ocorrer falha para registrar hiperemia máxima pela Ultra-sonografia (WELSCH *et al.*, 2002).
- Meireles *et al.*, 2007, realizaram um estudo para determinar a confiabilidade das medidas dos diâmetros basal (DBAB) e pós-oclusão (DPOAB) da artéria braquial e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA), assim como quantificar o erro típico dessas medidas (ETM).
- Os autores chegaram a conclusão que a medida dos diâmetros basal e pós-oclusão da artéria braquial e do DILA por meio da utilização de técnica manual pela ultra-sonografia apresenta alta confiabilidade tanto para os valores obtidos pelo observador intradia e o observador interdia, possibilitando o uso da DILA para fins de diagnóstico e monitoramento da função endotelial.
- A DILA avaliada através do Doppler da artéria braquial é um método não-invasivo, de fácil execução, baixo custo, auto-administrado e reprodutível.

4.4 Fatores de riscos associados à disfunção endotelial

Alguns fatores estão associados tanto à ocorrência de Disfunção Endotelial como à ocorrência de pré-eclâmpsia, sendo eles de extrema relevância porque podem ser variáveis confundidoras da relação entre Disfunção Endotelial e a ocorrência de pré-eclâmpsia. Os fatores melhores estudados são discutidos a seguir.

Nas pacientes fumantes a disfunção endotelial mediada é um passo crítico na aterosclerose e nas suas complicações (BRUNNER *et al.*, 2005). De todos os fatores de riscos reconhecidos, fumar é um dos mais prejudiciais, porém vários estudos têm mostrado a reversibilidade da disfunção endotelial em pacientes que abandonam o vício (SCHLAIFER *et al.*, 1999).

Com relação à dislipidemia, a disfunção da célula endotelial envolve várias causas vasculares e mostram uma influência crítica na aterogênese de paciente com hipercolesterolemia. Importante salientar que a concentração do HDL-colesterol pode afetar a função endotelial independentemente do LDL – colesterol, (KUVIN, 2002). No entanto, dados relativos ao impacto da hipercolesterolemia na disfunção endotelial são conflitantes. A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial também está diminuída em mulheres jovens com hipercolesterolemia (LUNDMAN, 2001).

O endotélio tem papel importante na biologia vascular. Além de funcionar como barreira entre o sangue e o tecido, é muito ativo do ponto de vista metabólico, regula o fluxo sanguíneo, libera numerosas substâncias e células por meio de uma única camada (CINES *et al.*, 1998). Tem sido descrito que, em diabéticos, o comprometimento do relaxamento endotelial mediado pelo óxido nítrico ocorre antes do desenvolvimento da aterosclerose, com produção reduzida de prostaciclina e aumentada de endotelina-1. Hiperglicemia inibe a ativação da enzima óxido nítrico sintetase e aumenta o estresse oxidativo por gerar radicais livres. Glicemia elevada e produtos finais da glicação avançada têm mostrado comprometer o relaxamento endotelial. Estes fatores resultam em diminuição da produção de óxido nítrico e da capacidade regenerativa endotelial (MAK *et al.*, 2003).

É consenso que a ocorrência da disfunção endotelial no diabetes do tipo 1 indica um elevado risco para micro e macroangiopatia e, ainda, que o estado

diabético predispõe para a alteração endotelial, entretanto não é suficiente para causá-la. Provavelmente, outros agentes (genes, ambiente) têm um papel em determinar aqueles pacientes que vão desenvolver disfunção endotelial e angiopatia severa (CALLES-ESCANDON *et al.*, 2001).

O papel da disfunção endotelial no diabetes do tipo 2 é mais complicado do que para o tipo 1. Os efeitos do envelhecimento, hiperlipemia, hipertensão arterial e outros fatores se somam para a complexidade do problema. Em contraste aos pacientes com diabetes do tipo 1, a disfunção endotelial pode ser detectada antes de se observar elevação dos níveis glicêmicos, como foi indicado previamente, e mesmo muitos anos antes de qualquer evidência de microangiopatia (CALLES-ESCANDON *et al.*, 2001).

A relevância clínica da disfunção endotelial na hipertensão arterial necessita de mais estudos, bem documentados provando que sua reversão através do tratamento melhora seu prognóstico. Sem tal informação a avaliação da disfunção endotelial não pode ser incluída, atualmente, para definir risco cardiovascular ou ser considerada como objetivo terapêutico em pacientes com hipertensão essencial. A relação lesão endotelial e hipertensão primária é definida pela piora da bioatividade do óxido nítrico. Em estudo longitudinal, Taddei *et al.* (2002) acharam que a presença de dano endotelial na artéria coronária tem sido associada com eventos cardiovasculares.

A função endotelial na obesa não tem sido investigada tão intensamente como nas outras condições; não obstante, contribuição recente tem trazido informações significativas. A redução severa na redução fluxo-mediada da artéria braquial e femoral com a preservação da resposta aos nitratos tem sido um achado freqüente em indivíduos obesos não complicados segundo Brook *et al.*, (2001). Poucas informações estão disponíveis, em pacientes que apresentam hipertensão primária e diabetes. Um ponto importante a ser observado é a redução do peso corporal com dieta equilibrada e exercícios melhorando a DILA na proporção da redução de peso e, independentemente da presença do diabete ou da intolerância á glicose. Hamdy *et al.* (2003), observaram, ainda neste estudo, que a perda de peso quando ocorria apenas pela dieta tinha um benefício menor que quando comparado com dieta e exercício.

METODOLOGIA

5 METODOLOGIA

5.1 Pacientes (População do estudo)

Foram examinados 81 pacientes, 41 no grupo controle e 40 pacientes com pré-eclâmpsia.

A idade gestacional variou entre 22 e 39 semanas e 5 dias (média 30,5 semanas), em ambos os grupos. Todas as pacientes do grupo controle eram normotensas, gestação única, não-diabéticas, não-cardiopatas, sem história de doenças vasculares.

5.2 Local do estudo

Hospital Geral Dr. César Cals instituição pública estadual de grande porte, de nível terciário, considerada centro de referência para o Município de Fortaleza e para o Estado do Ceará. Apresenta elevado potencial de atendimento, abrangendo a missão de promover a formação de recursos humanos, em ações de aprendizado, ensino, pesquisa e extensão. Recebe alunos de várias outras instituições, por se tratar de uma maternidade escola vinculada à Secretaria Estadual de Saúde do Ceará, que presta assistência, em especial, às gestantes de alto risco.

5.3 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo caso-controle de base hospitalar, no período compreendido entre setembro de 2006 e agosto de 2007 na Clínica de Ultra-Sonografia Obstétrica do Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza.

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: grávidas com diagnóstico de Pré-eclâmpsia e/ou Eclâmpsia e, gestantes com pressão arterial normal. Com idade gestacional entre 22 e 39 semanas e 5 dias (média de 30,5 semanas).

Critério de exclusão: gestantes diabéticas, gestação múltipla, doença coronariana, e hipertensão arterial antes da gravidez.

Os casos foram gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, selecionados de forma contínua, oriundas das enfermarias, sala de parto 1 e 2 do HGCC. De acordo com os critérios de inclusão, diariamente, eram identificados novos casos e incluídos no estudo.

Controles foram gestantes normotensas. Os controles eram selecionados, de forma aleatória, entre as pacientes que se dirigiam ao serviço de Ultra-sonografia, do Hospital Geral Dr. César Cals.

Todas as pacientes autorizaram sua inclusão no trabalho através do termo de consentimento informado (ANEXO 1) e preencheram uma ficha (ANEXO 2) contendo dados sobre sua história pessoal, possibilitando um contato futuro. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (ANEXO 3).

5.4 Instrumento para coleta de dados.

Utilizou-se um formulário que, para Gil (1991), é “uma técnica de coleta de dados em que o pesquisador formula questões previamente elaboradas e anota as respostas”. Este instrumento foi composto por partes que contemplam as variáveis de acordo com a identificação, história materna, fatores de risco, dados antropométricos doenças maternas e hábitos pessoais.

5.4.1 Covariáveis.

As variáveis independentes são consideradas como potenciais confundidores da relação entre Disfunção Endotelial e ocorrência de pré-eclâmpsia e eclâmpsia são: idade, paridade, Mudança de parceiro, História familiar de pré-eclâmpsia, História de pré-eclâmpsia prévia. Intervalo entre as gestações, Hábito de Fumar.

5.4.2 Variável independente.

A variável independente foi a DILA (dilatação fluxo-mediada endotélio-dependente da Artéria Braquial).

5.5 Material e métodos

5.5.1 Análise estatística

A associação entre variáveis independentes e a presença de pré-eclâmpsia foi estimada através do Odds Ratio (OR) e de seu intervalo de confiança de 95% (I.C. 95%). As associações foram consideradas significativas quando o I.C. 95% não incluía o valor 1.

Proporções foram comparadas através do Teste do Qui-quadrado ou do Teste Exato de Fisher. Quando os valores esperados de todas as células da tabela de contingência foram maior do que 4 foi usado o Teste do Qui-quadrado. Nas demais situações foi usado o Teste Exato de Fisher.

Variáveis como Idade da Gestante, Anos de Escola, Número de Gestações, Número de Cigarros foram categorizadas segundo os pontos de cortes que melhor discriminassem mulheres com e sem pré-eclâmpsia e, que garantissem a maior frequência possível nas diversas categorias.

A distribuição do tempo decorrido entre gestantes com e sem pré-eclâmpsia foram comparadas através do Teste Não Paramétrico da Soma dos Postos Sinalizados de Wilcoxon. As distribuições foram consideradas significativamente diferentes quando o valor-p foi menor que 5%.

5.5.2 Técnica do exame

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) é um indicador da função endotelial que pode ser medido por técnica não-invasiva através do Doppler Collor Pulsátil. A técnica, a qual utilizamos foi descrita por Celermajer *et al.* (1992), e

recomendada pela International Brachial Artery Reactivity Task Force (CORRETTI *et al.*, 2002), baseia-se na modificação porcentual do diâmetro da artéria braquial mediante hiperemia reativa, observada por transdutores de alta frequência, a partir de 7MHz.

ANATOMIA

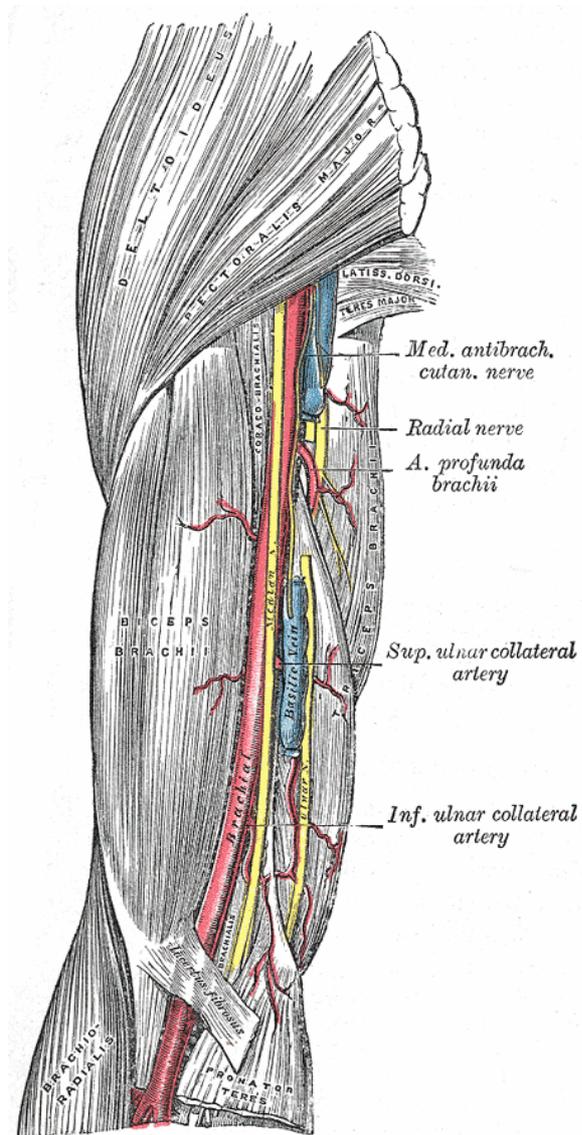


FIGURA 4 – Anatomia da artéria braquial

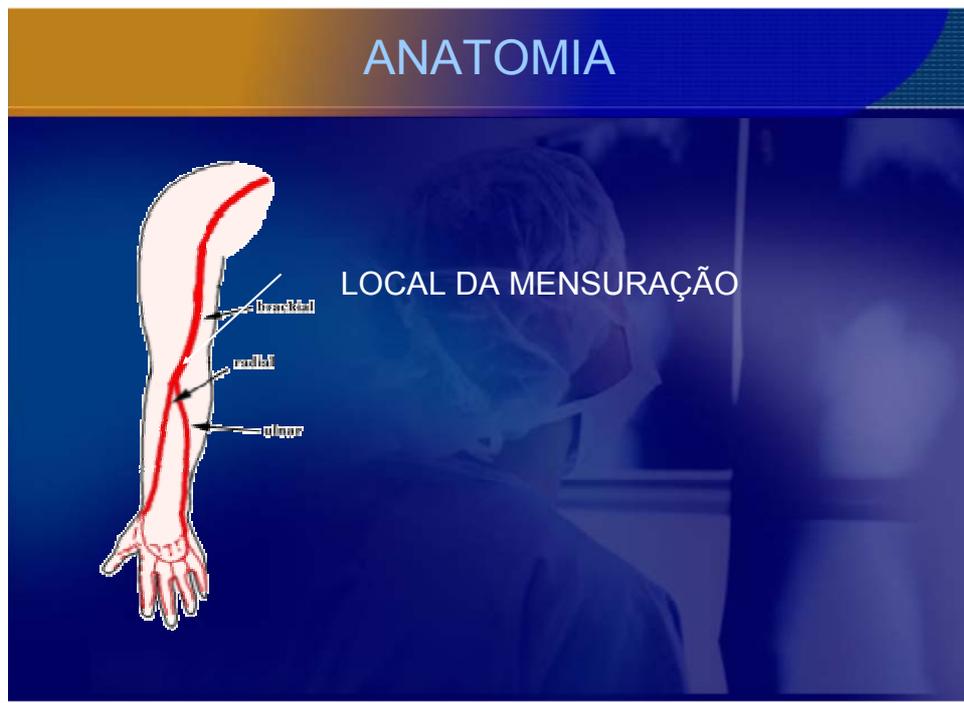


FIGURA 5 – Anatomia (local de mensuração)

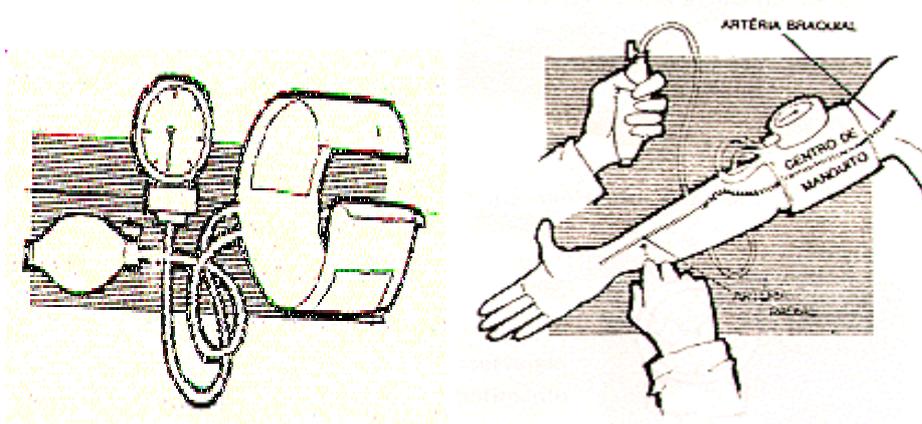


FIGURA 6 – Técnica de aplicação da isquemia sobre a artéria braquial com o aparelho de medir pressão arterial.

A DILA foi aplicada conforme técnica já descrita por Celermajer *et al.*, (1992).

A DILA foi realizada com a paciente em decúbito dorsal, em ambiente tranqüilo. A artéria braquial direita era identificada com auxílio do Doppler colorido, entre 2 cm e 5 cm acima da prega cubital. Utilizamos aparelho Shimadzu, acoplado ao Doppler pulsátil e, com transdutor linear de 7,5 MHz de alta-resolução, no modo B. O diâmetro da artéria braquial é medido calculando-se a distância entre a íntima proximal e a distal (D1) na diástole. Provoca-se isquemia com compressão pneumática da artéria braquial por 5 minutos e repete-se a medida da artéria 60 segundos após a interrupção da compressão (D2), no período da diástole, com auxílio do Doppler pulsátil. A função endotélio-dependente se dá pela fórmula: $(D2 - D1)/D1 \times 100$ (FIGURAS 4 a 10).

Como o transdutor pode estar fora do centro do vaso são necessárias, algumas medidas para corrigir: procurar o maior diâmetro; procurar o local de melhor visualização das paredes proximal e distal (perpendiculares ao transdutor). Outra solução é a obtenção do plano oblíquo: rodar ligeiramente o transdutor (cerca de 10 graus) fora do eixo da artéria (corrige erro de transdutor colocado fora do centro do vaso). Certificar-se pelo Doppler colorido de que a imagem é da artéria braquial e não da veia.

Marcar na pele o local do transdutor (referência anatômica) ajustar a profundidade do foco para otimizar a visualização da parede proximal da artéria; ajustar o ganho para otimizar a visualização das interfaces luz-paredes do vaso (bordas dominantes proximal e distal); com o modo B(UPDATE) ambas as imagens ficam em tempo real; Medir o diâmetro basal (D1) da artéria no modo B; colocar os *calipers* nas interfaces bordas dominantes-luz do vaso; ocluir a artéria braquial durante 5 minutos com o manguito de pressão colocado no braço, ajustando a pressão pouco acima da sistólica; após 60 a 90 segundos cessada a insuflação, sem alterar os ajustes já feitos, na diástole fluxométrica (idealmente as medidas D1 e D2 devem ser feitas no mesmo local do vaso).



FIGURA 7 – Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. Adaptado de Corretti *et al.* (2002).

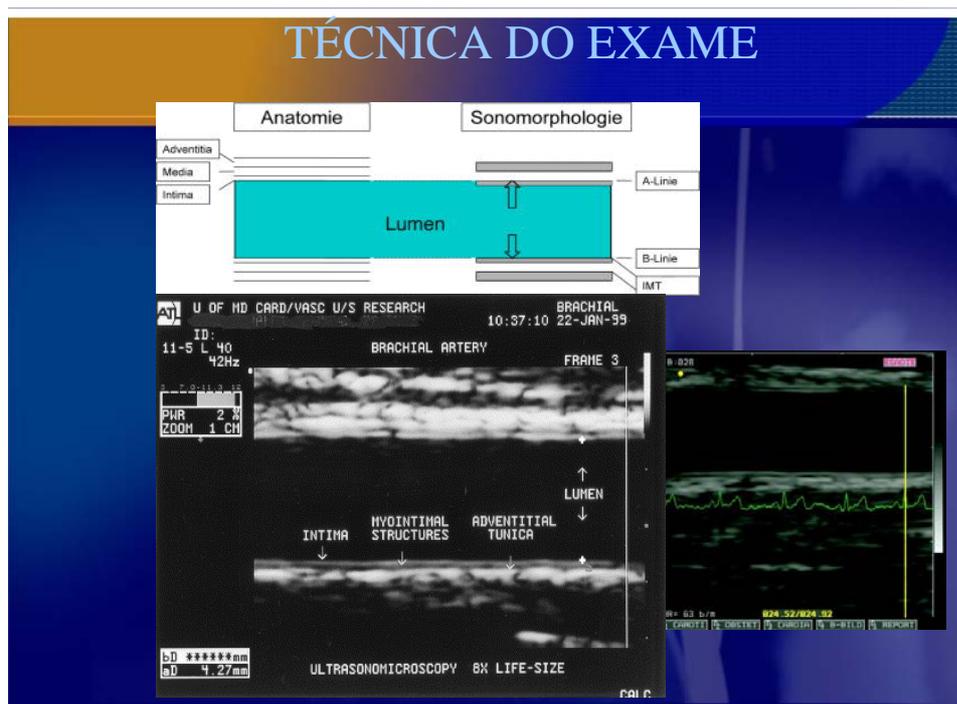


FIGURA 8 - O diâmetro da artéria Braquial é medido calculando-se a distância entre a íntima proximal e a distal na diástole.

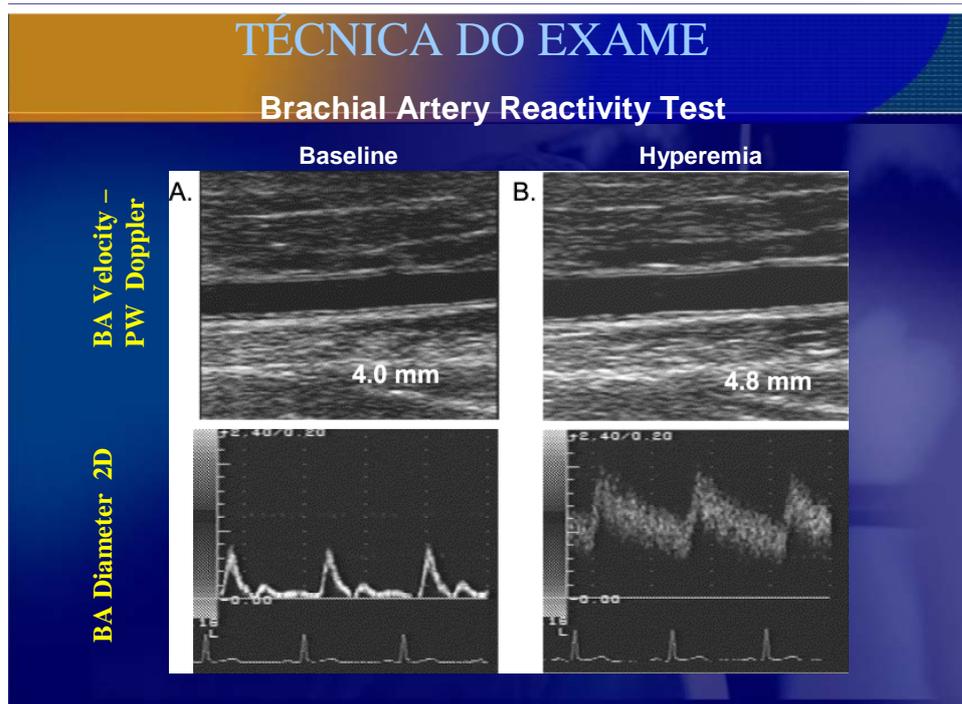


FIGURA 9 - DILA em paciente com boa função endotelial.

Diâmetro basal = 4,0mm; após a oclusão = 4,8mm; DILA de 20%

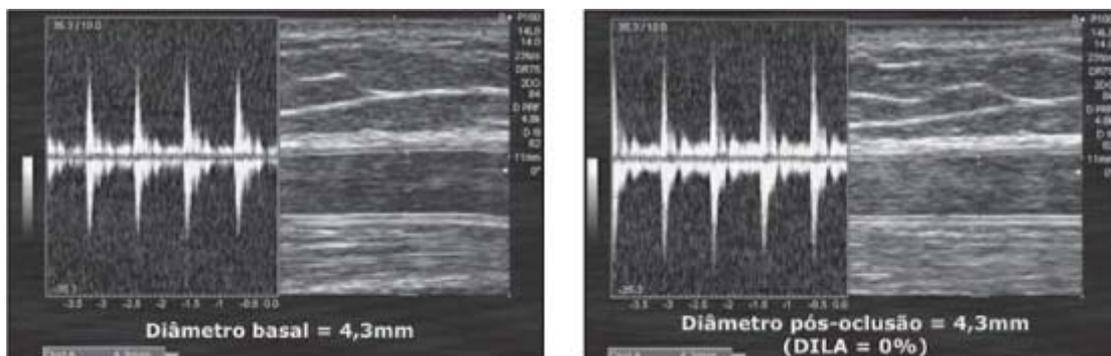


FIGURA 10 - DILA em paciente com disfunção endotelial.

Diâmetro basal = 4,3mm; pós-occlusão = 4,3mm; DILA = 0%. O exame mostra péssima função endotelial, pois não ocorreu produção de óxido nítrico suficiente após indução vasodilatação.

5.5.3 Interpretação do exame

A DILA (dilatação fluxo-mediada endotélio-dependente da artéria braquial) será obtida pela fórmula:

$$\text{DILA (\%)} = \frac{D2 - D1}{D1} \times 100$$

Onde: D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão.

Segundo Gómez-Cerezo *et al.* (2002), supõem uma DILA deficiente quando $\leq 5\%$, medida 60 segundos após oclusão de 4 minutos, com valor preditivo negativo de 100%.

Faulex *et al.* (2003), relataram que artérias saudáveis mostram DILA variando entre 5 e 15%. Em pacientes com disfunção endotelial, a DILA está diminuída, e em muitos casos pode haver até vasoconstricção. O mesmo estudo mostrou que DILA $\leq 4,5\%$ tem sensibilidade, especificidade e valor preditivo de, respectivamente, 71, 81 e 95%, para o diagnóstico de doença coronariana.

Em nosso estudo consideramos DILA $>10\%$ (boa função endotelial) e valor anormal – DILA $< 10\%$ (disfunção endotelial).

5.6 Aspectos éticos

Inicialmente foi solicitada a autorização da Instituição para realizar o estudo, e em seguida foi o projeto encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral César Cals (ANEXO B). Posteriormente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dirigido e assinado pelas mulheres (pacientes) (ANEXO A).

Os aspectos éticos obedeceram aos preceitos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996). A finalidade, os objetivos e os esclarecimentos sobre a natureza do estudo foram informados e esclarecidos à paciente e/ou seu responsável legal. Informou-se que, eventualmente, poderia a autora ser consultada para esclarecer dados cujos registros não se encontravam no

prontuário. Foi conferida às gestantes total liberdade para presenciar a aferição das medidas antropométricas e realização do exame e igual direito para consultar os dados em qualquer fase do estudo. Assegurou-se a preservação da identidade das pacientes, como sujeitos de investigação, e assegurou-se às grávidas o sigilo dos indicadores, que somente apresentam finalidade científica.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

Verificamos que 75% das gestantes com pré-eclâmpsia e 26,8% das gestantes normotensas apresentaram uma diminuição do diâmetro da artéria braquial, e esta diferença foi significativa (OR=8,18; IC 95%: 2,74 - 25,04) (TABELA 1).

TABELA 1 - Variação do diâmetro da artéria braquial, medido pela Ultra-sonografia, em casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.

Variação do Diâmetro da Artéria Braquial	Controles %(N)	Pré-eclâmpsia %(N)	Odds Ratio		p
			Pontual	I.C. 95%	
-Normal	73,2(30)	25,0(10)	1	-	0,000
-VD < 10%	26,8(11)	75,0(30)	8,18	2,74-25,04	

Foi estimada a associação entre variáveis sócio-demográficas e a presença de pré-eclâmpsia. Embora nenhum dos fatores avaliados, idade da gestante, procedência (Interior/capital), frequência à escola, ocupação, tenham apresentado uma associação significativa com a pré-eclâmpsia, entre as gestantes com pré-eclâmpsia, existia uma proporção maior proveniente da capital do estado do que, entre, as gestantes sem pré-eclâmpsia (30% versus 12,2%) (OR=3,08; IC 95%: 0,87 - 12,36). (TABELA 2).

TABELA 2 - Condição sócio-demográficas de casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.

Variável	Controles %(N)	Pré- eclâmpsia %(N)	Odds Ratio		p
			Pontual	I.C. 95%	
Idade da Gestante:					
-12 a 20 anos	34,5(10)	17,2(5)	1	-	0,323
-21 a 24 anos	20,7(6)	27,6(8)	2,67	0,47-15,67	
-25 a 44 anos	44,8(13)	55,2(16)	2,46	0,57-11,43	
Procedência:					
-Interior	12,2(5)	30,0(12)	3,08	0,87-12,36-	0,049
-Capital	87,8(36)	70,0(28)	1		
Frequêntou a Escola:					
-Não	0(0)	7,5(3)	-	-	0,241
-Sim	100(40)	92,5(37)	-	-	
Anos de Escola:					
-Anos ≤ 5	24,4(10)	32,5(13)	1,49	0,51-4,46-	0,418
-6 a 16 Anos	75,6(31)	67,5(27)	1		
Atividade Profissional:					
-Trabalhos Domésticos [€]	52,8(19)	66,7(24)	1,78	0,62-5,19-	0,230
-Trabalhos não Domésticos [¥]	47,2(17)	33,3(12)	1		

[€]Trabalho doméstico (86%, operária, agricultora).

[¥]Artesanato, autônoma, costureira, cabeleireira, estudante, vendedora e outras.

Uma proporção maior de gestantes com pré-eclâmpsia (42,1% versus 14,3%) tinham uma história de mãe com hipertensão durante a gravidez, embora esta diferença não tenha sido significativa (OR=4,36; IC 95%: 0,89 – 23,51). No entanto, a prevalência de diabetes, foi muito baixa, e não estava associada à presença de pré-eclâmpsia (TABELA 3).

TABELA 3 - Antecedentes patológicos entre casos de pré-eclâmpsias e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.

Antecedentes	Controles %(N)	Pré- eclâmpsia %(N)	Odds Ratio		<i>p</i>
			Pontual	I.C. 95%	
Mãe da Gestante com Hipertensão durante a Gravidez:					
-Não	85,7(24)	57,9(11)	1	-	
-Sim	14,3(4)	42,1(8)	4,36	0,89-23,51	0,045
Gestante com Diabetes anterior à Gravidez [€] :					
-Não	97,5(39)	100,0(40)	-	-	
-Sim	2,5(1)	0,0(0)	-	-	1,000
Gestante com pré-eclâmpsia anterior à Gravidez:					
-Não	100,0(40)	87,5(35)	-	-	
-Sim	0(0)	12,5(5)	-	-	0,055

[€]Uma (1) gestante referiu que apresentou diabetes no decorrer da gestação.

Gestante com pré-eclâmpsia anterior Gravidez:					
-Não	100,0(40)	87,5(35)	-	-	
-Sim	0(0)	12,5(5)	-	-	0,055

[€]Uma (1) gestante referiu que apresentou diabetes no decorrer da gestação.

A distribuição do número de gestações e da ocorrência da mudança de parceiros entre as gestantes com e sem pré-eclâmpsia foram semelhantes (TABELA 4).

TABELA 4 - Distribuição do Número de Gestações entre Casos de Pré-eclâmpsia e Controles Normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.

Número de Gestações e mudança de parceiro	Controles %(N)	Pré-eclâmpsia %(N)	Odds Ratio		ρ
			Pontual	I.C. 95%	
Número de Gestações:					
-1	36,6(15)	42,5(17)	0,97	0,22-4,26	
-2	26,8(11)	22,5(9)	0,70	0,14-3,53	
-3	21,9(9)	17,5(7)	0,67	0,12-3,65	
-4 a 7	14,6(6)	17,5(7)	1	-	0,887
Mudança de Parceiro [¥] :					
-Não	30,8(8)	43,5(10)	1	-	
-Sim	69,2(18)	56,5(13)	0,58	0,15-2,17	0,357
Mudança de Parceiro [€] :					
-Não	56,1(23)	67,5(27)	1	-	
-Sim	43,9(18)	32,5(13)	0,61	0,22-1,67	0,291

[¥]Não incluindo as primigestas.

[€]Incluindo as primigestas.

Foi estudada a associação entre o intervalo das gestações e a presença de pré eclâmpsia (TABELA 5). O tempo decorrido entre a 1ª e a 2ª, entre a 2ª e a 3ª, e entre a 3ª e a 4ª de gestação, das pacientes com pré eclâmpsia foi semelhante ao tempo das gestantes sem pré-eclâmpsia (valor=0,542, 0,543 e 0,280 respectivamente). Embora a amostra estudada tenha incluído um pequeno número de gestantes (N=6 gestantes) com informação sobre o tempo decorrido entre a 4ª e 5ª gestação, as gestantes com pré-eclâmpsia apresentaram um intervalo significativamente menor entre as duas gestações (4ª e 5ª gestações), do que as gestantes sem pré-eclâmpsia (Mediana=12 e 72 meses respectivamente; valor- $p=0,046$).

TABELA 5 - Distribuição do “Intervalo[‡] entre as Gestações” entre Casos de Pré-eclâmpsia e Controles Normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.

Seqüência das Gestações	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Valor- p^{ϵ}
Da 1 ^a para a 2 ^a :					
-Controle	24	45,3	36	36,0	
-Caso	23	44,0	33	45,1	0,542
Da 2 ^a para a 3 ^a :					
-Controle	13	54,9	48	47,3	
-Caso	14	59,4	48	42,2	0,543
Da 3 ^a para a 4 ^a :					
-Controle	6	62,8	42	62,9	
-Caso	7	29,0	28	17,6	0,280
Da 4 ^a para a 5 ^a :					
-Controle	3	62,8	72	18,3	
-Caso	3	29,0	12	13,8	0,046

[‡]Em meses[‡]Teste da Somas dos Postos Sinalizados de Wilcoxon

Por último, foi calculada a associação entre o hábito de fumar e de ingerir bebidas alcoólicas e a presença de pré-eclâmpsia (TABELA 6). Antes de engravidar, a proporção de fumantes era 25% e 14,6% das gestantes com e sem pré-eclâmpsia, respectivamente, mas esta diferença não foi significativa (OR=1,94; I.C. 95%: 0,56 – 7,27). De forma semelhante, o número de cigarros consumidos, antes de engravidar, pelas gestantes com pré-eclâmpsia foi maior do que o número consumido pelas gestantes sem pré-eclâmpsia, mas a diferença não foi significativa (OR=2,26 e I.C. 95% 0,29-26,28; OR=1,41 e I.C. 95% 0,27-7,46). As proporções de gestantes com e sem pré-eclâmpsia que fumaram durante a gestação foram muito baixas (7,5% e 7,3%) respectivamente e semelhantes (OR=1,03; I.C. 0,13 – 8,17). Também, as proporções de gestantes com e sem pré eclâmpsia que ingeriram bebidas alcoólicas durante a gestação foram muito baixas (5% e 9,8%) respectivamente e semelhantes (OR=0,49; I.C. 95%: 0,04 – 3,66).

TABELA 6 - Hábito de fumar e ingerir bebidas alcoólicas entre casos de pré-eclâmpsia e controles normais, numa amostra de gestantes de uma maternidade da cidade de Fortaleza.

Hábito	Controles %(N)	Pré- eclâmpsia %(N)	Odds Ratio		p
			Pontual	I.C. 95%	
Fumar Antes de Engravidar:					
-Não	85,4(35)	75,0(30)	1	-	0,241
-Sim	14,6(6)	25,0(10)	1,94	0,56-7,27	
Número de Cigarros/Mês antes de Engravidar:					
-Não Fumava	85,4(35)	77,5(31)	1		0,642
-1 a 150	4,9(2)	10,0(4)	2,26	0,29-26,28	
-151 a 560	9,7(4)	12,5(5)	1,41	0,27-7,46	
Fumar Durante a Gravidez:					
-Não	92,7(38)	92,5(37)	1		1,000
-Sim	7,3(3)	7,5(3)	1,03	0,13-8,17	
Ingerir Bebidas Alcoólicas antes de Engravidar [€] :					
-Não	90,2(37)	95,0(38)	1	-	0,675
-Sim	9,8(4)	5,0(2)	0,49	0,04-3,66	
Anos de Escola:					
-Anos ≤ 5	24,4(10)	32,5(13)	1,49	0,51-4,46-	0,418
-6 a 16 Anos	75,6(31)	67,5(27)	1		
Atividade Profissional:					
-Trabalhos Domésticos [€]	52,8(19)	66,7(24)	1,78	0,62-5,19-	0,230
-Trabalhos não Domésticos [¥]	47,2(17)	33,3(12)	1		

[€]Apenas 1 gestante referiu ter ingerido bebidas contendo álcool durante a gestação.

[€]Trabalho doméstico (86%, operária, agricultora.

[¥]Artesanato, autônoma, costureira, cabeleireira, estudante, vendedora e outras.

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

A compreensão dos mecanismos adaptativos e as respostas materno-fetais em diversas situações têm levado a um grau elevado de entendimento da gestação e, aliado a avanços tecnológicos importantes, foi possível reduzir os índices de morbimortalidade materna e perinatal, nos últimos anos.

Apesar dos últimos avanços, a síndrome hipertensiva da gestação permanece como uma patologia de destaque, na Obstetrícia atual, constituindo-se na principal causa de morbimortalidade materna em nosso meio.

Considerando-se esses fatos, podemos afirmar que a pré-eclâmpsia tem sido exaustivamente estudada na busca de esclarecimento da sua etiopatogenia, e, também no aperfeiçoamento e desenvolvimento de métodos que permitam identificar precocemente grávidas com risco elevado para a doença, e propor formas eficazes de prevenção.

Sabe-se que a prevenção de qualquer doença é realizada de três maneiras: Primária, que procura impedir a ocorrência da doença; secundária, que visa reverter, retardar ou interromper o processo de evolução da doença antes de sua manifestação e que possa ser reconhecida clinicamente; terciária, consiste no tratamento da doença já instalada para evitar a evolução de suas formas mais graves.

Na pré-eclâmpsia, apesar do interesse pelo seu estudo, sua prevenção primária continua impossível, devido a sua etiopatogenia ser desconhecida. Quando a doença se instala (prevenção terciária), realizamos o tratamento clínico, minimizando as complicações maternas e fetais.

Em virtude do que relatamos acima, o ideal é que tivéssemos métodos não-invasivos de detecção da pré-eclâmpsia, assim, poderíamos viabilizar um esquema de prevenção secundária.

Os esforços atuais recaem na prevenção secundária da doença com o intuito, principalmente, de reduzir a morbidade e mortalidade materna e fetal.

O ideal para prever a pré-eclâmpsia seria que tivéssemos um teste preditivo não-invasivo, de fácil realização, reprodutível, de baixo custo e de alta sensibilidade. Por não sabermos sua etiologia, temos dificuldade na sua predição e, conseqüentemente na prevenção da mesma.

Mais de 100 testes foram avaliados e nenhum teste preditivo ideal foi descrito.

Sabe-se que o endotélio vascular é órgão complexo com múltiplas funções e tem importante função na regulação da resistência periférica e, portanto, na regulação da pressão arterial (PA) sistêmica. O dano endotelial poderá levar a hipertensão.

Atualmente, temos ao nosso alcance como principais testes na predição da pré-eclâmpsia os marcadores bioquímicos e o Doppler.

No trabalho de Cnossen *et al.* (2003), eles relatam vários testes na predição da pré-eclâmpsia, como a história clínica, por exemplo, nuliparidade, novo parceiro, hipertensa em uso de anticoncepcional oral, hipertensão crônica.

Dentre os testes bioquímicos podemos citar, ácido úrico, albuminúria, creatinina urinária, proteinúria, fibronectina. A investigação hemodinâmica através do *Rollover Test*, exercício isométrico e Doppler das artérias uterinas.

- Testes hematológicos, tais como, antitrombina III, contagem plaquetária, hematócrito, hemoglobina e fibrinogênio. Outros testes podem ser realizados, tais como, trombomodulina, endotelina-1, plasminogênio, ácidos graxos livres, angiotensina II, hCG, alfafetoproteína e outros.

- A OMS iniciou no final de 2006 um grande estudo prospectivo, com a finalidade de avaliar a verdadeira utilidade de testes bioquímicos, endoglibina solúvel e PIGF na predição da pré-eclâmpsia. Este estudo está sendo realizado em países em desenvolvimento, onde as mortes maternas e perinatais devidas a pré-eclâmpsia são maiores. Estamos à espera dos resultados.

Na sua grande maioria, os testes propostos para avaliar a função endotelial, são trabalhosos, caros, invasivos e imprecisos, deixando de ter serventia. Por exemplo, a dosagem dos metabólitos urinários do óxido nítrico sempre revelou resultados conflitantes, porque sofre grande influência da dieta utilizada pela paciente.

Predição da pré-eclâmpsia através do Doppler das artérias uterinas (incisura bilateral)					
Autor	IG	Sens.(%)	Esp. (%)	VPP (%)	VPN (%)
Coleman (2000)	22-24	91	42	37	—
Harrington (1996)	19-21	77,3	93,9	30,9	99,1
Kurdi (1998)	19-21	61,9	88,7	11,1	99,0
Arduini (1987)	24-26	62,5	71,1	—	—
Amim Jr. (1988)	24-26	65,3	85,7	—	—
Montenegro (1998)	18-20	100	76,3	19	100
Costa (2000)	24-26	100	62,5	25	100
Albaiges (2003)	24	90,5	73,3	82,6	84,6

QUADRO 2 - Predição da pré-eclâmpsia através do Doppler das artérias uterinas (incisura bilateral)

Na tabela acima estão relacionados vários trabalhos mostrando valores de predição da pré-eclâmpsia através do Doppler das artérias uterinas. Pode-se observar que, com exceção do estudo de Albaiges (2003), todos os outros apresentaram um Valor Preditivo Positivo muito baixo na predição da síndrome hipertensiva da gestação.

O que se tem de novo é o estudo do método Doppler da artéria oftálmica e da braquial.

Assim, projetamos este estudo com a finalidade de determinar o desempenho do Doppler como método de predição da síndrome hipertensiva da gravidez em nossa população. Para tanto incorporamos a avaliação dopplervelocimétrica da artéria braquial,

nos exames oferecidos, rotineiramente, no segundo e terceiro trimestre da gestação, em nosso serviço.

A gestação normal resulta numa série de modificações na anatomia do leito vascular uterino. Durante a primeira metade da gravidez ocorre a invasão do trofoblasto nas artérias espiraladas da decídua (1ª onda) e a segunda onda ao nível do miométrio entre 14 e 26 semanas (placentação normal).

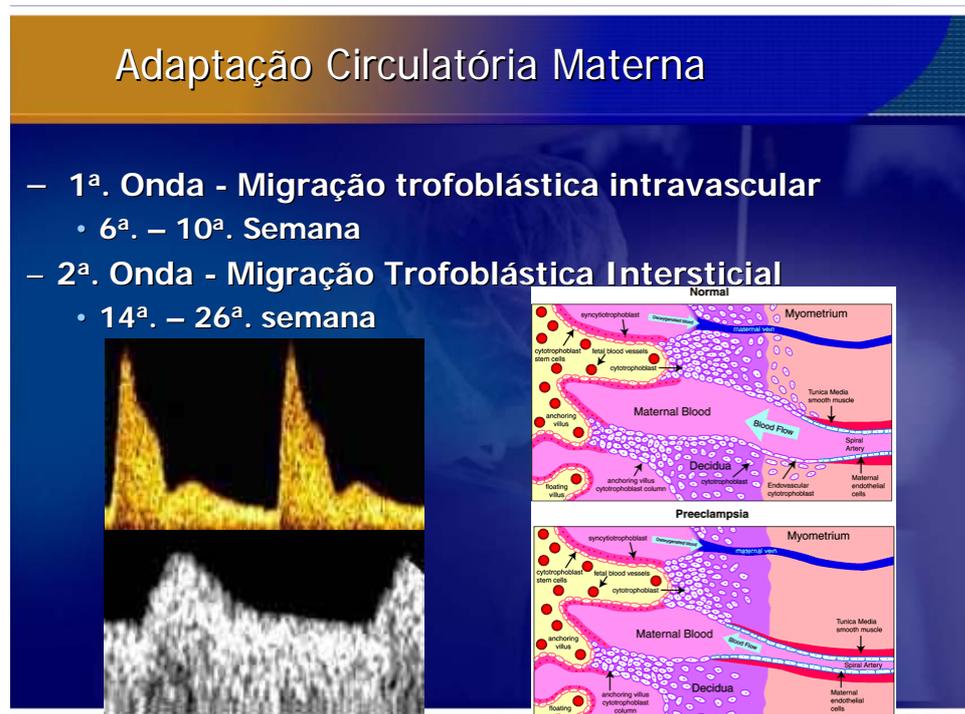


FIGURA 11 - Ondas de migração trofoblástica das artérias espiraladas e sonograma das artérias uterinas, antes e após fenômeno da placentação normal.

O conceito mais atual, refere uma única onda de migração.

Até a década de 1990, a perfusão do leito placentário na gestação normal vinha era avaliada indiretamente através de estudos do “clearance” do sulfato de dehidroisoandrosterona, GANT *et al.* (1971); ou por meio de radioisótopos (CLAVERO *et al.*, 1973).

Medidas diretas do fluxo nas artérias uterinas também foram obtidas com o uso de técnicas eletromagnéticas (ASSALI *et al.*, 1958). Apesar da sua grande contribuição aos conhecimentos atuais do fluxo útero-placentário, esses estudos

utilizaram métodos invasivos e radioisótopos, por isso, sua prática nos dias atuais foi abolida.

Somente com a incorporação do efeito Doppler aos equipamentos de ultra-som por Satomura (1959); permitiu a Fitzgerald e Drumm, (1977), estudar pela primeira vez a circulação materno-fetal de uma forma não-invasiva e fisiológica.

Com a introdução do método Doppler na avaliação dos vasos uterinos, pode-se obter informações valiosas nas mudanças desses durante a gestação (FLEISCHER *et al.*, 1986; SCHULMAN *et al.*, 1986).

Uma das teorias atual da fisiopatologia da síndrome hipertensiva da gravidez é a invasão incompleta do trofoblasto (placentação anormal). Esse fenômeno impede que as artérias uterinas tenham um fluxo sanguíneo de baixa resistência, o qual pode ser demonstrado de forma não-invasiva, através da dopplervelocimetria (KURJAC *et al.*, 1992).

Contudo os estudos dopplervelocimétricos que avaliaram a circulação útero-placentária em predizer a pré-eclâmpsia, apresentaram resultados diversos, e por vezes controversos, com baixa sensibilidade ao Doppler (HARRINGTON *et al.*, 1991).

Tendo como explicação parcial as diferenças metodológicas entre os mesmos.

Com as dificuldades na predição das síndromes hipertensivas através, da história da paciente, exame físico, investigação bioquímica, hemodinâmica, exames hematológicos e mesmo pelo Doppler das artérias uterinas; novos métodos de predizer a pré-eclâmpsia são estudados atualmente, dentre esses, a DILA (dilatação fluxo-mediada endotélio-dependente da artéria braquial).

Os valores de DILA acima de 10% para homens e de 15% para mulheres apresentaram alta sensibilidade para identificação de doença arterial coronariana em ambos os sexos (MEIRELES *et al.*, 2007).

Savvidou *et al.* (2003), mostraram que a disfunção endotelial medida pela dilatação da artéria braquial ocorre em mulheres que, eventualmente, desenvolvem

pré-eclâmpsia antes do desenvolvimento clínico da síndrome. Esse prejuízo da disfunção endotelial está presente também em mulheres que já tiveram pré-eclâmpsia e não é explicado por fatores de risco maternos (CHAMBERS, 2001).

Nesse estudo identificaram uma diminuição significativa no tempo de aceleração sistólica no grupo pré-eclâmpico comparado com o grupo normotensivo antes da oclusão. Eles acreditam que essa redução apropriada no tempo de aceleração sistólica ocorre no grupo pré-eclâmpico para manter uma perfusão normal no braço, na presença de uma pressão arterial média maior.

Esse prejuízo vascular na pré-eclâmpsia tem sido atribuído a mudanças na liberação de óxido nítrico e na atividade de síntese do óxido nítrico. (IOANNIDES *et al.*, 1995; MEREDITH *et al.*, 1996).

Estudo de Takata *et al.* (2002); tendo como objetivo desenvolver um método que emprega ultra-sonografia Doppler não-invasiva, combinado com medidas da vasodilatação fluxo-mediada para avaliar a disfunção endotelial em vários graus de pré-eclâmpsia, foi realizado.

A metodologia empregada foi o fluxo sanguíneo uterino, da artéria oftálmica, e da artéria braquial de 99 mulheres grávidas (grupo controle [n=32], grupo não pré-eclâmpico com restrição de crescimento [n=15], grupo com pré-eclâmpsia moderada [n=25], e grupo com pré-eclâmpsia severa [n=27]) foram avaliadas por ultra-sonografia Doppler e a DILA.

Seus resultados revelaram que as circulações uterina, orbital e da artéria braquial foram alteradas na pré-eclâmpsia, enquanto não foram observadas diferenças significativas entre o grupo com crescimento intra-uterino restrito e o grupo controle. A vasodilatação fluxo-mediada na artéria braquial de mulheres pré-eclâmpicas com crescimento intra-uterino restrito foi significativamente menor do que em mulheres sem crescimento intra-uterino restrito.

Os autores concluíram que a avaliação por ultra-som Doppler da circulação uterina e orbital e da vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial contribui para diferenciar o grau e a severidade da pré-eclâmpsia.

É, geralmente, reconhecido que a vasoconstrição causada pela disfunção endotelial é associada com a iniciação à pré-eclâmpsia. Além disso, em nosso estudo demonstramos a variada reatividade da artéria braquial simulada pela oclusão em pacientes pré-eclâmpicas.

Uma avaliação não-invasiva da função endotelial tem sido desenvolvida usando-se imagens de ultra-som de alta resolução da artéria braquial (CORRETTI *et al.*, 1995). Na presença de endotélio normal, a oclusão temporária do fluxo sanguíneo da artéria braquial irá induzir uma resposta “hiperêmica” com liberação de “óxido nítrico” e dilatação da artéria braquial.

A disfunção da célula endotelial é identificada como o caminho comum para a pré-eclâmpsia com múltiplos marcadores bioquímicos de ativação endotelial aumentados na pré-eclâmpsia (ROBERTS *et al.*, 1989). Um dos parâmetros não-invasivo para medir a disfunção da célula endotelial é o diâmetro da artéria braquial (dilatação fluxo-mediada) avaliada pela ultra-sonografia de alta resolução em resposta à hiperemia estimulada (CELERMAJER *et al.*, 1994; BRESSLER *et al.*, 2000). Trabalhos antigos mostraram que a disfunção endotelial avaliada pela dilatação da artéria braquial é prejudicada em mulheres que desenvolvem ou há risco de pré-eclâmpsia (CHAMBERS *et al.*, 2001; SAVVIDOU *et al.*, 2003).

Estudos da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial têm demonstrado uma piora na resposta vasodilatadora em pacientes com fatores de risco para coronariopatia, assim como, hipercolesterolemia, hipertensão, fumantes, diabetes melitos, hiperhomocisteína e idade avançada (SORENSEN *et al.*, 1995). Uma estreita relação entre a disfunção endotelial nas artérias coronárias e braquial tem sido demonstrada.

Takase *et al.*, 2003; estudaram a DILA da artéria braquial na segunda metade da gravidez e predição de pré-eclâmpsia em 43 gestantes.

Nove pacientes desenvolveram pré-eclâmpsia. A DILA foi de 1.6 mais ou menos 1% nas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia versus 11.0 mais ou menos 4,5% nas normotensas, $p < 0,05$.

O ponto de corte foi de 3%: com VPP 90% e VPN 100%. Os autores concluíram que a DILA da artéria braquial pode ser uma modalidade simples e não-invasiva de predizer pré-eclâmpsia.

Nossos achados suportam a hipótese de que mulheres que, subsequentemente desenvolvem a síndrome hipertensiva da gestação, têm uma diferente resposta hiperêmica da artéria braquial após oclusão do fluxo sanguíneo do antebraço. Isso pode estar relacionado com disfunção celular endotelial.

Nossos dados assemelham-se aos citados acima.

Veille *et al.* (1998); realizaram um estudo para determinar se as mulheres que tinham desenvolvido pré-eclâmpsia, tinham diferenças mensuráveis na resposta vascular pós-oclusão de um 1 minuto de fluxo sanguíneo na artéria braquial. Um total de 33 pacientes nulíparas foi incluído, neste estudo, durante a segunda metade da gravidez. Eles tiveram como resultados o seguinte : A resposta hiperêmica, que ocorreu imediatamente após a liberação da pressão de oclusão no antebraço foi significativamente diferente entre as pacientes que desenvolveram posteriormente pré-eclâmpsia, comparadas com aquelas que permaneceram normotensas, e, sensibilidade, especificidade e valores preditivos negativos foram elevados, mas valores preditivos positivos foram baixos. Os autores concluíram que houve uma diferença significativa na resposta hiperêmica da artéria braquial para um curto período de isquemia do antebraço (pressão arterial de oclusão) entre pacientes normotensos e um grupo de pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia posteriormente.

De acordo com um estudo longitudinal de Wendy *et al.* (2004); o qual adotou a DILA, observaram que no grupo de gestantes saudáveis, o diâmetro da artéria braquial dilatou 19% acima de sua linha de base, 1(um) minuto após a oclusão da artéria braquial no primeiro e segundo trimestre, mas a resposta ficou abaixo de 15% no terceiro trimestre. Isto talvez seja consequência da maior linha de base do diâmetro anotado no terceiro trimestre de gravidez ou pode ser resultado de alterações na função endotelial na segunda metade da gestação.

Estudos anteriores em pacientes não-gestantes mostraram um aumento médio no diâmetro da artéria braquial de aproximadamente 11% (CORRETTI *et al.*,

1995; CORRETTI *et al.*, 1998). Esses estudos, entretanto, incluíram homens e mulheres na faixa dos 40 anos. Na população estudada pelos autores de mulheres grávidas, ficou demonstrado um aumento maior na resposta da artéria braquial.

Esses resultados devem servir de base para confrontar com o seguimento dessas gestações, assim como, os seus desfechos, e assim, correlacioná-los a possibilidade de detecção precoce da síndrome hipertensiva da gestação através do estudo Doppler da dilatação fluxo-mediada endotélio-dependente na artéria braquial.

Um teste ideal de predição das síndromes hipertensivas da gestação deve ser de alta sensibilidade e alto valor preditivo positivo, de baixo custo, fácil de realizar e reprodutível. Até o momento, esses critérios não são preenchidos por nenhum teste. Apesar de poucos estudos na literatura mundial, quando comparados à artéria uterina, o Doppler da Artéria Braquial parece bastante promissor.

Esses mesmos autores, estudando mulheres com fatores de risco associados a funções endoteliais alteradas, encontraram que gestações gemelares tiveram uma resposta diferente, com um maior diâmetro da artéria braquial durante o primeiro trimestre, quando comparadas a gestação de baixo-risco (23% comparado a 19%). Isto, apesar do risco aumentado que estas mulheres têm de desenvolver pré-eclâmpsia. Podemos concluir que, talvez, estas pacientes sejam menos propensas a benefícios como, intervenções profiláticas, direcionadas a melhorar a microcirculação (baixa dose de aspirina) ou a função endotelial (doadores de óxido nítrico e anti-oxidantes).

Os autores concluíram que, na avaliação pela pós-oclusão da dilatação da artéria braquial, a reatividade vascular materna diminui no terceiro trimestre tanto em gestações de baixo- risco como de alto- risco. Além disso, as gestações de alto-risco para pré-eclâmpsia exibem reatividade da artéria braquial menor quando comparada a gestações de mulheres de baixo risco.

Em nosso trabalho foi avaliado o diâmetro da artéria braquial em porcentagem, que identificou uma significativa diferença na resposta hiperêmica da pós-oclusão na artéria braquial, entre o grupo pré-eclâmpico e normotensivo.

Nosso estudo identifica que sugestivas mudanças na alteração do diâmetro da artéria braquial (reatividade vascular prejudicada) ocorre em pacientes pré-eclâmpticas depois da oclusão. Avaliações desses parâmetros de mudanças no diâmetro da artéria braquial podem permitir-nos desenvolver métodos simples e não-invasivos para avaliar a disfunção da célula endotelial.

Apesar da população estudada ser relativamente pequena, nós encontramos dados estatísticos significativos, de que existe associação entre a disfunção endotelial e a dilatação fluxo-mediada na artéria braquial.

Em nosso trabalho, constatou-se uma forte associação entre pré-eclâmpsia e a variação do diâmetro da artéria braquial (dilatação fluxo-mediada); abre-se assim, uma janela para que alterações na dilatação fluxo-mediada na artéria braquial seja avaliada como preditor da síndrome hipertensiva.

Há, no entanto uma maior necessidade de outros estudos, prospectivos, bem desenhados, avaliando o comportamento ao longo da gestação, na predição da pré-eclâmpsia leve e grave, associados com o Doppler das artérias uterinas (também não invasivo) e marcadores bioquímicos.

CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Em nosso estudo encontramos que, 75% das gestantes com pré-eclâmpsia e 26,8% das gestantes sem síndrome hipertensiva, apresentaram uma diminuição do diâmetro da artéria braquial e, com uma diferença significativa (OR=8,18; IC 95%: 2,74-25,04)

Existe uma forte associação entre pré-eclâmpsia e alteração na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, avaliada pela ultra-sonografia.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABDUL-KARIM, R.; ASSALI, N.S. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. **Am J Obstet Gynecol**, v. 82, p. 246, 1961.

AGUIAR, R.A.L.; REZENDE, C.A.L.; CABRAL, A.C.V.; ASSRENY, S.; PERPURATO R. Mortalidade Materna no Hospital das Clínicas da UFMG: Uma análise retrospectiva de seis anos. **Rev Bras. Ginecol Obstet**, p. 224-227, 1991.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS. Preterm labor. Technical Bulletin no 133, out 1989.

ALBAIGES, G.; MISSFELDER-LOBOS, H.; PARRA, M.; LEES, C.; COOPER, D; NICOLAIDES K.H. Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk. February 2003:1469-0705:170

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

ANDRADA, A.A.C. **Mortalidade materna no Estado de Santa Catarina durante o ano de 2001**. (Trabalho de Conclusão de Curso). Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2002.

ASSALI, N.S.; PRYSTOWSKY, H. Studies on automatic blockade: comparison between the effects of tetraethylammonium chloride (TEAC) and high selective spinal anesthesia on blood pressure of normal and toxemic pregnancy. **J Clin Invest**; v. 29, p. 1354, 1958.

ASSALI, N.S.; RAURAMO, L.; PELTONEN, T. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.79: 96-8, 1958.

ASTOLFI, P.; ZONTA, L.A. Delayed maternity and risk delivery. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v.16, p. 67-72, 2002.

BARRON, W.M. Hipertensão. In: BARRON, W.M.; LINDHEIMER, M.D. **Complicações médicas na gravidez**. Artes Médicas; 1993. [capítulo 1]

BELL, W.R. Disseminated intravascular coagulation. **Johns Hopkins Med J**, v. 146, n. 289, 1980.

BITTAR, R.E.; KAHHALE, S.; CARRARA, W.; KOMAGATA, H.; LONGO, L.C.; ZUGAIB, M. Uricemia nas síndromes hipertensivas na gestação. **Rev Ginecol Obstet**, v. 2, n. 2, p. 63, 1991.

BOSIO, P.M.; MCKENNA, P.J.; CONROY, R. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 94, p. 978, 1999.

BOTS, M.L.; WESTERINK, J.; RABELINK, T.J.; DE KONING, E.J. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurements on the FMD response. **Eur Heart J**, v.26, p.363-368, 2005.

BRAGA, L.F.C.O.; SOARES, V.M.N.; CARVALHO, M.T.W.; PAIVA, M.P.; NAZARENO, E.R.; HIRATA, V.M. Relatório dos comitês de morte materna do Paraná 1992. **Femina**, v. 21, p.481-492, 1994.

BRAGA, R.C.O.; NAGUERO, E.C.; FANINI, M.C. Relatório dos comitês de morte materna no Paraná. **Femina**, v. 21, n. 8, p. 794-98, 1983.

BRASIL. Ministério da Saúde. Estudo da mortalidade de mulheres de 10-49 anos, com ênfase na mortalidade materna. Relatório final [texto na Internet]. Brasília, 2006 [citado 2007 Jun 21]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/estudo_mortalidade_texto.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores de mortalidade**. C3. Razão de mortalidade materna [texto na Internet]. Brasília, 2006. [citado 2007 jun 21]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2006/c03.htm>>. Acesso em: 10 jan. 2008.

BRESSLER, B.; CHAN, S.; MANCINI, J. Temporal response of brachial artery dilatation after occlusion and nitroglycerin. **Am J Cardiol**, v.84, p. 9-12, 2000.

BROOK, R.D.; BARD, R.L.; RUBENFIRE, M.; RAJAGOPALAN, S. Usefulness of visceral obesity in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. **Am. J. Cardiol**, v. 88, p.1264-1269, 2001.

BRUNNER, H.; COCKCROFT, J.R.; DEANFIELD, J. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 2, p. 233-246, Feb. 2005.

CALLES-ESCANDON, J.; CIPPOLA, M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. **Endocr Rev**, v. 22, p.:36-52, 2001.

CAMPBELL, D.M.; CARR-HILL, R. ORISASEYI, A.E. Pre-eclampsia in a second pregnancy. **Clin Exp Hypertens B**, v. 2, n. 2, p. 303-306, 1983.

CARROLI G, ROONEY C, VILLAR J. How effective is antenatal care in preventing maternal mortality and serious morbidity? An overview of the evidence. **Paediatr Perinat Epidemiol.**, v.15, p.1-42, 2001. Suppl 1

CELERMAJER, D.S.; SORENSEN, K.E.; BULL, C.; ROBINSON, J.; DEANFIELD, J.E. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. **J Am Coll Cardio**, v. 15, n. 24, p.1468-1474, 1994.

CELERMAJER, D.S.; SORENSEN, K.E.; GOOCH, V.M.; SPIEGELHALTER, D.J.; MILLER, O.I.; SULLIVAN, I.D.I. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, p.1111-1115, 1992.

CHAMBERS, JC, FUSI L, MALIK IS, HASKARD DO, DE SWIET M, KOONER JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. **JAMA**, v. 285, p. 1607-1612, 2001.

CHEQUER, G., NASCIMENTO, B.R.; NAVARRO, T.P.; FALQUETO, E.B.; ALENCAR, M.C.N.; MIRANDA, M.C.R. Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial na doença arterial coronariana. **Arq Bras Cardiol.**, v. 87, n. 2, p. 84-90, 2006.

CHESLEY, L.C. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. **Clin Obs Gynecol**, v. 27, n.4, p. 801- 820, 1984.

CHESLEY, L.C.; ANNITTO, J.E.; COSGROVE, R.A. The familial factor in toxemia of pregnancy. **Obstet Gynecol.**, v.32, p. 303-311, 1968.

CHESLEY, L.C.; VALENTI, C. The evaluation of tests to differentiate preeclampsia from hypertensive disease. **Am J Obstet Gynecol**; v. 75, n. 1165, 1958.

CINCOTTA, R.B.; BRENNECKE, S.P. Family history of preeclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravida. **Int J Gynecol Obstet.**, v. 60, p. 23-27, 1998.

CINES, D.B.; POLLACK, E.S.; BUCK, C.A. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. **Blood**, v. 91, p. 3527-3561, 1998.

CLAVERO, J.A.; NEGUERUELA, J.; ORTIZ, L.; DE LOS HEROS, J.A.; MODREGO, S.P. Bloodflow in the intervillous space and fetal bloodflow. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.116, p. 340-6, 1973.

COCKELL, A.P.; POSTON, L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. **Hypertension**, v. 30, p. 247-51, 1997.

COONROD, D.V.; HICKOK, D.E.; ZU, K.; EASTERLING, T.R.; DALING, J.R. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population-based cohort study. **Obstet Gynecol.**, v. 85, p. 645-650, 1995.

CORRETTI, M.C.; ANDERSON, T.J.; BENJAMIN, E.J.; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F., CREAGER, M.A. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **J Am Coll Cardiol.**, v. 39, p. 257-265, 2002.

CORRETTI, M.C.; PLOTNICK, G.D.; VOGEL, R.A. Smoking cigarettes with flow-mediated brachial artery vasoactivity but not cold pressor vasoactivity in men with coronary artery disease. **Int J Card Imaging**, v.14, p.11-7, 1998.

CORRETTI, M.C.; PLOTNICK, G.D.; VOGEL, R.A. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. **Am J Physiol**, v. 268, p. 397-404, 1995.

DEKKER, G.A.; DE VRIES, J.I.P.; DOELITZSCH, P.M. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**; v.173, p. 1042-1048, 1995.

Dekker: Clin Obstet Gynecol, Volume 42(3). September 1999.422365: 785-99.

DIECKMAN, W.J.; MICHEL, H, L. Vascular-renal effects of posterior pituitary extracts in pregnancy women. **Am J Obstet Gynecol**, v. 33, p. 131, 1937.

EASTERLING, T.R., BENEDETTI, T.J.; SCHUMUCKER, B.C. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. **Obstet Gynecol**, v.76, p.1061, 1990.

EASTMAN, N.J.; BELL, E.T.; DIECKMANTH, W.J. Definition and classification of toxemias brought up-to-date. American Committee on Maternal Welfare of Chicago 1952. p.17-21.

FAULEX, M.D.; WRIGHT, A.T.; HEIT BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. **Am Heart J**, v.145, p.943-951, 2003..

FITZGERALD, D.E.; DRUMM, J.E. Non invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **Br. Med. J.**, v. 2, p. 1450-53, 1977.

FLEISCHER, A.; SCHULMAN, H.; FARMAKIDES, G.; BRACERO L.; GRUNFELD, L.; ROCHELSON, B.; KOENIGSBERG, M. – Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 154, p.806-813, 1986.

GANT, N.F.; HUTCHINSON, H.T.; SIITERI, P.K.; MacDONALD, P.C. – Study of metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.111, p. 555-561, 1971.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 3. ed. São Paulo: Atlas, 1991.

GÓMEZ-CEREZO, J.; BLANCO, J.J.R.; GARCÍA, I.S.; ANAYA, P.M.; RAYA, P.G.; VÁZQUEZ-MUÑOZ, E.; HERNÁNDEZ, F.J.B. Noninvasive Study of Endothelial Function in White Coat **Hypertension**; v. 40; p. 304-309, 2002.

GONZALES, M.A.; SELWYN, A.P. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. **Am J Med**, v.115, p. 99-106, 2003.

GREGORY KD, K.L.M. Age and racial/ethnic differences in maternal, fetal, and placental conditions in laboring patients. **Am J Obstet Gynecol**, v. 188, p.1602-1608, 2003.

HAMDY, O.; LEDBURY, S.; MULLOOLY, C.; JAREMA, C.; PORTER, S.; OVALLE, K. Lifestyle Modification Improves Endothelial Function in Obese Subjects With the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care**, v., n. 26, p. 2119-2125, 2003.

HANSSSENS, M.; KEIRSE, M.J.; SPITZ. Angiotensin II levels in hypertensive and normotensive pregnancies. **Br J Obstet Gynecol**, v. 98, n.155, 1991.

HARRINGTON, K.F.; CAMPBELL, S.; BEWLEY, S.; BOWER, S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 42, p. 14-20, 1991.

IOANNIDES, R.; HAEFELI, W.E.; LINDER, L.; RICHARD, V.; BAKKALI, E.H.; THUILLEZ, C. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. **Circulation**, v. 91, p.1314-1319, 1995.

JELTSJE, S.; CNOSEN. J.S.; JORIS, A.M.; BEN, W.J.; KHALID, S.K.; CATHERINE, A.M.; GERBEN, R. Prediction of pre-eclampsia: a protocol for systematic reviews of test accuracy. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 6, n. 29, 2006.

KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. **O endotélio e o óxido nítrico na pré-eclâmpsia.** PROAGO-SEMCAD/FEBRASGO. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 100.

KEITH, M.D.; CENK, K.M.D. Vascular reactivity in preeclampsia assessed noninvasively maternal brachial artery hyperemic response. **Obstet Gynecol.** v. 104, p.1025-1029, 2004.

KHAN, K.S.; WOJDYLA D, S.A.Y. L.; GULMEZOGLU, A.M.; VAN LOOK, P.F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. **Lancet**, v.; 367, n.9516, p. 1066-1074, 2006.

KLONOFF-COHEN, H.; EDELSTEIN, S.; SAVITZ, D. Cigarette smoking and preeclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 81, p. 541-544, 1993.

KURJAC, A.; KUPESIC-UREK, S.; PREDANIC, M.; SALIHAGIC, A. Transvaginalcolor Doppler assessment of uteroplacental circulation in normal and abnormal early pregnancy. **Early Hum**, v. 29, p. 385-389, 1991.

KUVIN, J.T.; RAMET, M.E.; PATEL, A.R.; PANDIAN, N.G.; MENDELSON, M.E.; KARAS, R.H. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. **Am Heart J**; v.144, p.165-172, 2002.

LAURENTI, R.; JORGE, M.H.P.M.; GOTLIEB, S.L.D. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. **Rev Bras Epidemiol**, v.7, n. 4, p.449-60, 2004.

LIE, R.T.; RASMUSSEN, S.; BRUNBORG, H.; GJESSING, H.K.; LIE-NIELSEN, E.; IRGENS, L.M. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: A population-based study. **BMJ**, v. 316, p.1343-1347, 1998.

LONG, P.; OATS, J. Preeclampsia in twin pregnancy-severity and pathogenesis. **Aust N Z J Obstet Gynecol.**, v. 27, p. 1-5, 1987.

LOSEKANN, A. **Hipertensão arterial induzida por eritropoietina recombinante em ratos: o efeito do ácido-acetil salicílico.** (Dissertação). Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

LOUREIRO, R.; LEITE, C.C.; KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. **Am J Obstet Gynecol**, v. 189, n. 1350, 2003.

LUNDMAN, P.; ERIKSSON, M.J.; STUHLINGER, M.; COOKE, J.P.; HAMSTEN, A.; TORNVALL, P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. **J Am Coll Cardiol**, v. 38, p.111-116, 2001.

LYALL, F.G. The Vascular Endothelium in Normal Pregnancy and Preeclampsia. **Rev Reprod**, p.107-116, 1996.

MACGILLIVRAY, I. Some observations on the incidence of pre-eclampsia. **J Obstet Gynaecol Br Emp**, v. 65, n. 4, p. 536-539, 1958.

MAK, K.H.; FAXON, D.P. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. **Eur Heart J**; v.1087, n.1103, 2003.

MATHEWS, T.J.; HAMILTON, B.E. Mean age of mother, 1970-2000. **Natl Vital Stat Rep**, v. 51, p.1-13, 2002.

MEIRELES, C.M.; LEITE, S.P.; MONTENEGRO, C.A.B.; GOMES, P.S.C. Confiabilidade da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial pela ultra-sonografia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 89, n.3, 2007

MEREDITH, I.T.; CURRIE, K.E.; ANDERSON, T.J.; RODDY, M.A.G, CREAGER, M.A. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. **Am J Physiol**, v. 270, n.4, p. 1435-1440, 1996.

MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. **New Engl J Med**, v.339, n.27, p. 2002-2012, 1993.

MORAN, P.; LINDHEIMER, M. D.; DAVISON, J. M. The renal response to preeclampsia. **Semin. Nephrol.**, v. 24, p. 588-595, 2004.

MOYNA, N.M.; THOMPSON, P.D. The effect of physical activity on endothelial function in man. **Acta Physiol Scand**, v.180, p.113-123, 2004.

PAPAGEORGHIU, A.T.; YU; C.K.H.; BINDRA, R.; PNDIS, G.; NICOLAIDES, K.H. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, 2001; v.18, p. 441-449, 2001.

PATEL, A.R.; KUVIN, J.T.; SLINNEY, K.A.; RAND, W.M.; CHIANG, J.C.; UDELSON, J.E. Gender-based differences in brachial artery flow-mediated vasodilation as an indicator of significant coronary artery disease. **Am J Cardiol.**, v. 96, p.1223-1226, 2005.

PAZERO, L.C.; MARCUS, P.A.F.; BOYACIYAN, K. Estudo da mortalidade materna no município de São Paulo durante o ano de 1996. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 20, p.395-403, 1998.

POLLAK, V.E.; NETTLES, J.B. The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and pathologic study based on renal biopses. **Medicine**, v. 39, p. 469, 1960.

RAAB, W.; SCHROEDER, G.; WAGNER, R. Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy. **J Clin Endocrinol**; v. 16, p. 1196, 1956.

REDMAN, C.W.; SACKS, G.P.; SARGENT, I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 180, p. 499-506, 1999.

RIJHSINGHANI, A.; YANKOWITZ, J.; STRAUSS, R.A.; KULLER, J.A.; PATIL, S.; WILLIAMSON, R.A. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. **Obstet Gynecol.**, v. 90, p. 884-888, 1997.

ROBERTS J.M.; MAY, W.J. Consumptive coagulopathy in severe preeclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 48, n. 163, 1976.

ROBERTS, J.M.; PEARSON, G.D.; CUTLER, J.A.; LINDHEIMER, M.D. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. **Hypertens Pregnancy**, v. 22, p. 109-127, 2003.

ROBERTS, J.M.; TAYLOR, R.N.; GOLDFIEN, A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. **Am J Hypertens**, v. 4, n. 8, p. 700-708, Aug., 1991.

ROBERTS, J.M.; TAYLOR, R.N.; MUSCI, T.J. Preeclampsia: an endothelial disorder. **Am J Obstet Gynecol**, v. 161, p.1200-1204, 1989.

ROBILLARD, P.Y.; HULSEY, T.C.; PERIANIN, J.; JANKY, E.; MIRI, E.H.; PAPIERNIK, E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. **Lancet**. 1994; 344:973-975.

ROSENBERG, D.; GELLER, S.E.; STUDEE, L.; COX, S.M. Disparities in mortality among high risk pregnant women in Illinois: a population based study. **Ann Epidemiol**, v.16, n.1, p. 26-32, 2006.

SAAB NETO, J.A. Hipertensão arterial na gravidez. In: ANDRADA, J.; ÁVILA, W.S. **Doença cardiovascular, gravidez e planejamento familiar**. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 461-77.

SANTEMA, J.G.; KOPPELAAR, I.; WALLENBURG, H.C.S. Hypertensive disorders in twin pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. v. 58, p. 9-13, 1995.

SATOMURA, S. Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. **J. Acoust. Soc. Jap.**, v.15, p.151-56, 1959.

SAVVIDOU, M.D.; DONALD, A.E.; NICOLAIDES, K.H. Non-invasive assessment of function endothelial of pregnancy normal twin. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 17, n.3, p.220-223, 2001.

SAVVIDOU, M.D.; HINGORANI, A.D.; TSIKAS, D.; FROLICH, J.; VALLANCE, P.; NICOLAIDES, K.H. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of

asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. **Lancet**, v. 361, p.1511-1517, 2003.

SAVVIDOU, M.D.; KAMETS, N.A.; DONALD, A.; NICOLAIDES, K.H. Non-invasive assesment of endothelial function in normal pregnancy. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.15, p.502-507, 2000.

SCHAFFIR, J.A.; LOCKWOOD, C.J.; LAPINSKI, R.; YOON, L.; ALVAREZ, M. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestacional diabetics. **Am J Perinatol.**, v.12, p. 252-254, 1995.

SCHLAIFER, J.D.; MANCINI, G.B.; O'NEILL, B.J.; PITT, B.; HABER, H.E.; PEPINE, C.J. Influence of smoking status on angiotensin-converting enzyme inhibition-related improvement in coronary endothelial function. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfuncton. **Cardiovas Drugs Thern**, v. 13, p.201-209, 1999.

SCHULMAN, H.; FLEISCHER, A.; FARMAKIDES, G.; BRACERO, L.; ROCHELSON, B.; GRUNFELD, L. – Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 155: 1031-6, 1986.

SHEEHAN, H.L.; LYNCH, J.B. **Pathology of toxæmia in pregnancy**. London: Churchill Livingstone, 1973.

SIBAI BM, GORDON T, THOM E. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. **Am J Obstet Gynecol**, v.172, p. 642-648, 1995.

SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC. Preeclampsia. **Lancet**, v. 365, p. 785-799, 2005.

SIBAI, B.M. Hypertension in pregnancy. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 19, n.4, p. 615-33, 1992.

SIBAI BM; FAIRLIE AK; MORETTI FM; MORETTI M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):733-8.

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

SIBAI, B.M.; EWELL, M.; LEVINE, R.J. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. **Am J Obstet Gynecol**, v.177, p.1003-1010, 1997.

SIDDIQI, T.; ROSENN, B.; MIMOUNI, F.; KHOURY, J.; MODOVNIK, M. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. **Obstet Gynecol.**,v. 77, p. 514-519, 1991.

SLADEK, S.M.; MAGNESS, R.R.; CONRAD KP. Nitric oxide and pregnancy. **Am J Physiol**, v. 272, p.441-63, 1997.

SORENSEN, K.E.; CELERMAJER, D.S.; SPIEGELHALTER, D.J.; GEORGAKOPOULOS, D.; ROBINSON, J.; ODETTE, T. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses; accuracy and reproducibility. **Br Heart J**, v. 74, p. 247-53, 1995.

STONE, J.L.; LOCKWOOD, C.J.; BERKOWITZ, G.S.; ALVAREZ, M.; LAPINSK, R.; BERKOWITZ, R.L. Risk factors for severe preeclampsia. **Obstet Gynecol.**, v. 83, p. 357-361, 1994.

TABORDA, W.C.; EL KADRE, D.; BERTINI, A.M.; CAMANO, L. Morbidade e mortalidade preinatais dos estados hipertensivos na gestação. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 2, n. 4, p.49-55. 4, 1991.

TADDEI, S.; VIRDIS, A.; GHIADONI, L.; MAGAGNA, A.; SALVETTI, A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. **Circulation**, v.97, p. 2222-2229, 1998.

TADDEI, S.; VIRDIS, A.; GHIADONI L.; SUDANO I.; SALVETTI A. Effects of Antihypertensive Drugs on Endothelial Dysfunction: Clinical Implications. **Drugs**; v. 62, p. 265-284, 2002.

TAKASE, B.; GOTO, T.; HAMABE, A.; UEHATA, A.; KURODA, K.; SATOMURA, K.; OHSUZU, F. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of preeclampsia. **Journal of Human Hypertension**, v. 17, p. 697-704, 2003.

TAKATA, M.; NAKATSUKA, M.; KUDO, T. Defferential blood flow in uterine, and brachial artery of preeclampsia women. **Am J Obstet Gynecol**, v. 100, p.931-939, 2002.

TALLEDO, O.E.; CHESLEY, L.C.; ZUSPAN, F.P. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies: differential sensivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 100, p. 218, 1968.

TANAKA, A.C.A.; MITSUIKI, L. **Estudo da magnitude da mortalidade materna em 15 cidades brasileiras**. São Paulo: USP/FSP; 1999.

TAYLOR RN, VARMA M, TENG NNH. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women wih normal pregnancies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 71, n. 1675, 1990.

TRUPIN, L.S.; SIMON, L.P.; ESKENAZI, B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. **Epidemiology**, v.7, p.240-244, 1996.

VEILLE J.C.; GORSUCH, L.; WEEKS, W.; ZACCARO, D. Hyperemic response of the brachial artery during the second half of pregnancy. **J Soc Gynecol Invest**, v. 5, p. 38-43, 1998.

VILLAR, J.; SAY, L.; GULMEZOGLU, A.M.; MERIALDI, M.; LINDHEIMER, M., BELTRAN, A.P. Eclampsia and preeclampsia: a worldwide health problem for 2000 years. In: CRITCHLEY, H.; MACLEAN, A.; POSTON, L.; WALTER, J. **Preeclampsia**. London: RCOG; 2003.

WALLENBURG, H.C.S. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In: Rubin PC, editor. **Hypertension in pregnancy Amsterdam**: Elsevier, 1988. p. 66.

WELSCH, M.A.; ALLEN, J.D.; GEAGHAN, J.P. Stability and reproducibility of brachial artery flow-mediated dilatation. **Med Sci Sports Exerc.**, v.2; n.34, p. 960-965, 2002.

WENDY, L.; KINZLER, M.D.; JOHN, C.; SIMULIAN, M.D.; M.P.H.; CANDE, V. ANANTH, P.H.D, M.P.H; ANTHONY, M.; VINTZILEOS, M.D. Noninvasive ultrasound assessment of maternal vascular reactivity during pregnancy: a longitudinal study. **Obstet Gynecol**; v.104, p. 362-6, 2004.

WORKING GROUP REPORT ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program, NIH Publication 2000, 3029p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Beyond the numbers. Reviewing maternal death and complications to make pregnancy safer [text on the Internet]. Geneva: WHO; 2004 [cited 2007 Jun 20].

YOSHIDA, A.; NAKAO, S.; KOBAYASHI, M.; KOBAYASHI, H. Flow-mediated vasodilatation and plasma fibronectin levels in preeclampsia. *Hypertension*, v. 36, p. 400-404, 2000.

ZIADEH S, Y.A. Pregnancy outcome at age 40 and older. **Arch Gynecol Obstet**, v. 265, p.30-33, 2001.

ZUGAIB, M.; BARROS, A.C.S.D.; KAHHALE, S.I. Mortalidade Materna por AVC nas formas não-convulsivas da hipertensão na gestação. **J. Brás. Ginecol.**, v. 95, n.4, p. 121-26, 1985.

ANEXOS

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Olival Paz de Oliveira, aluno do Curso de Mestrado Profissional da Criança e do Adolescente da Universidade, estou desenvolvendo uma pesquisa intitulada *Associação entre disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com pré-eclâmpsia*, que tem como objetivo Estudar a associação entre disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com pré-eclâmpsia, comparando-as com gestantes normotensas. O estudo será realizado com gestantes que se hospitalizarem no Hospital Geral Dr. César Cals em com diagnóstico de pré-eclâmpsia e eclampsia. Será realizado através de coleta de sangue para exames e Doppler da artéria braquial, para avaliação e inclusão no estudo. Informamos que a pesquisa não lhe ocasionará nenhum dano, que você poderá se retirar da pesquisa no momento que quiser e que garantimos o anonimato que seus dados serão usado apenas para os propósitos da pesquisa, que pretende esclarecer aos médicos aspectos sobre a doença, permitindo diagnóstico e tratamento adequados.