

Predição de pré-eclâmpsia em suas formas tardia e precoce pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial*

Prediction of early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão¹, Aline Aarão Evangelista², Raphaela Menin Franco Martins², Henrique Vítor Leite³, Antônio Carlos Vieira Cabral⁴

Brandão AHF, Evangelista AA, Martins RMF, Leite HV, Cabral ACV. Predição de pré-eclâmpsia em suas formas tardia e precoce pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. Radiol Bras. 2014 Jul/Ago;47(4):206–209.

Resumo **Objetivo:** Avaliar a capacidade de predição das formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD), marcador biofísico de disfunção endotelial.

Materiais e Métodos: Um total de 91 pacientes de alto risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia foi submetido a FMD entre 24 e 28 semanas de gestação.

Resultados: Das pacientes selecionadas, 19 desenvolveram pré-eclâmpsia, sendo 8 em sua forma precoce e 11 em sua forma tardia. Usando-se um valor de corte de 6,5%, a sensibilidade (S) da FMD para predição de pré-eclâmpsia precoce foi 75,0%, com especificidade (E) de 73,3%, valor preditivo positivo (VPP) de 32,4% e valor preditivo negativo (VPN) de 91,9%. Para predição de pré-eclâmpsia tardia, encontrou-se valor de S de 83,3%, E de 73,2%, VPP de 34,4% e VPN de 96,2%. Para a predição de todas as formas associadas de pré-eclâmpsia, encontrou-se valor de S de 84,2%, E de 73,6%, VPP de 45,7% e VPN de 94,6%.

Conclusão: A FMD se mostrou uma ferramenta com boa capacidade de predição de pré-eclâmpsia, nas suas formas tardia e precoce, o que pode representar um impacto positivo no acompanhamento de gestantes de alto risco para desenvolvimento dessa síndrome.

Unitermos: Pré-eclâmpsia; Ultrassonografia; Endotélio vascular; Predição.

Abstract **Objective:** To assess the accuracy in the prediction of both early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery (FMD), a biophysical marker for endothelial dysfunction.

Materials and Methods: A total of 91 patients, considered at high risk for development of preeclampsia were submitted to brachial artery FMD between 24 and 28 weeks of gestation.

Results: Nineteen out of the selected patients developed preeclampsia, 8 in its early form and 11 in the late form. With a cut-off value of 6.5%, the FMD sensitivity for early preeclampsia prediction was 75.0%, with specificity of 73.3%, positive predictive value (PPV) of 32.4% and negative predictive value (NPV) of 91.9%. For the prediction of late preeclampsia, sensitivity = 83.3%, specificity = 73.2%, PPV = 34.4% and NPV = 96.2% were observed. And for the prediction of all associated forms of preeclampsia, sensitivity = 84.2%, specificity = 73.6%, PPV = 45.7% and NPV = 94.6% were observed.

Conclusion: FMD of the brachial artery is a test with good accuracy in the prediction of both early and late preeclampsia, which may represent a positive impact on the follow-up of pregnant women at high risk for developing this syndrome.

Keywords: Preeclampsia; Ultrasonography; Vascular endothelium; Prediction.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) e as demais doenças hipertensivas da gravidez respondem pela maior parcela da mortalidade materna e morbidade perinatal no Brasil, assim como na maioria dos países do mundo. Um adequado acompanha-

mento pré-natal de gestantes consideradas de risco para o desenvolvimento desse agravo é essencial na tentativa de redução dessas taxas. Uma estratégia clínica de predição satisfatória poderia possibilitar intervenção precoce ou mesmo terapias que visassem modificar a história natural da PE⁽¹⁻³⁾.

A causa da PE não é completamente elucidada, mas as evidências acumuladas apontam a placenta como sítio de origem da doença. As teorias fisiopatológicas mais recentes indicam que uma reação inflamatória associada a um stress oxidativo placentário adquire proporções sistêmicas, gerando disfunção endotelial no organismo materno. Esse evento seria

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil. Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig).

1. Doutor, Pesquisador do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Médicas da Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Doutor, Professor Associado de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

4. Doutor, Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Augusto Henriques Fulgêncio Brandão. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia. Belo Horizonte, MG, Brasil, 30130-100. E-mail: augustohfbrandao@hotmail.com.

Recebido para publicação em 25/8/2013. Aceito, após revisão, em 10/3/2014.

considerado o ponto chave para o desenrolar de toda a manifestação clínica e complicações da PE⁽³⁻⁵⁾.

Por meio de métodos biofísicos e bioquímicos pode-se detectar a lesão endotelial antes que esta gere sintomas evidentes^(6,7). Como já se demonstrou clinicamente que esse evento pode ser diagnosticado antes que os critérios clínicos para o diagnóstico de PE possam ser completos, testes que avaliam a função endotelial poderiam ser usados como preditores da PE⁽⁸⁾.

Ao contrário da má-perfusão placentária, evento mais marcante na fisiopatologia da PE precoce (manifestações clínicas antes de 34 semanas de gestação), quando comparada à PE tardia (manifestações após 34 semanas), a disfunção endotelial está presente nas duas formas de PE⁽⁶⁻⁸⁾. Dessa forma, a avaliação da função do endotélio seria clinicamente interessante para se prever toda a forma de PE.

Considerando o exposto, nosso objetivo é estudar a avaliação da função endotelial, por meio da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD), como método de predição de PE, em suas formas precoce e tardia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Um total de 91 pacientes foi recrutado no serviço de pré-natal de alto risco do HC-UFMG para este estudo longitudinal. As pacientes selecionadas para participarem do estudo foram informadas da sua realização no momento do recrutamento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As características demográficas das pacientes estudadas estão expressas na Tabela 1, subdivididas entre os três grupos de estudo criados de acordo com o desfecho da gestação (desenvolvimento de PE precoce; desenvolvimento de PE tardia; normotensas).

Todas as pacientes selecionadas para o estudo apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de PE, segundo estudo de Duckitt et al.⁽⁹⁾: hipertensão arterial crônica (23; 25,5%); diabetes mellitus pré-gestacional (segundo critérios definidos pela American

Diabetes Association em 2011⁽¹⁰⁾) (16; 17,5%); história pessoal de PE em gestação anterior (21; 23,0%); história familiar (mãe ou irmã) de PE (16; 17,5%); índice de massa corporal elevado (definido como $> 35 \text{ kg/m}^2$) (15; 16,5%).

Foram consideradas portadoras de hipertensão arterial crônica: a paciente que havia sido diagnosticada como hipertensa antes da gestação; a que apresenta níveis pressóricos superiores a $140 \times 90 \text{ mmHg}$ antes da 20ª semana de gestação; a que permaneceu hipertensa por, no mínimo, 12 semanas após o parto. O diagnóstico de PE foi realizado de acordo com os critérios definidos pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000⁽¹¹⁾. Segundo esta classificação, a PE é definida como elevação da pressão arterial após 20 semanas de gestação (níveis pressóricos $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$ em duas medidas com intervalo de 6 horas), acompanhada pela presença de proteinúria (1+ ou mais na medida de proteinúria de fita ou proteinúria 24 horas $> 0,3 \text{ g/24 horas}$). A sobreposição de PE em pacientes com hipertensão arterial crônica foi considerada, de acordo com boletim do American Congress of Obstetricians and Gynecologists⁽¹²⁾, modificado em nosso serviço, quando um dos seguintes fatos se fazia presente: 1) elevações severas da pressão arterial (maior que $160 \times 110 \text{ mmHg}$); 2) proteinúria maciça (mais de $2,0 \text{ g/24 horas}$); 3) os níveis pressóricos aumentavam significativamente após um período de bom controle; 4) a creatinina sérica atingia valores superiores a $1,2 \text{ mg/dl}$.

Após a consulta médica regular de pré-natal entre 24⁺⁰ semanas e 27⁺⁶ semanas de gestação, as pacientes foram convidadas a participar da presente pesquisa. Após o consentimento, as pacientes foram submetidas ao exame da FMD. Todos os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional do HC-UFMG, treinado e certificado em ultrassonografia.

Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

A técnica de avaliação da FMD foi realizada utilizando-se aparelho de ultrassonografia com Doppler colorido Sonoace 8800 (Medison) com sonda linear de 4 a 8 MHz. As pacientes foram colocadas em repouso por 15 minutos, em decúbito dorsal. Realizou-se a medida da pressão arterial de

Tabela 1—Características maternas e resultados do teste de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial entre os três grupos estudados.

Variável	Pré-eclâmpsia precoce (n = 8)	Pré-eclâmpsia tardia (n = 11)	Normotensas (n = 72)	Valor-p
Idade materna (média \pm DP)	31,88 \pm 5,64	29,36 \pm 3,0	29,18 \pm 6,24	0,344*
Peso pré-concepcional (mediana \pm II)	66,00 \pm 38,00	59,50 \pm 22,00	62,5 \pm 20,5	0,433†
Paridade (mediana \pm II)	2,00 \pm 2,25	2,40 \pm 3,67	2,50 \pm 3,55	0,250†
Idade gestacional do parto (mediana \pm II)	32,86 \pm 2,00	36,50 \pm 2,00	39,00 \pm 1,00	0,001†
Peso fetal (mediana \pm II)	2.075,00 \pm 450,00	2.750,00 \pm 273,00	3.100,00 \pm 288,00	$< 0,001$ †
IMC (mediana \pm II)	24,92 \pm 7,90	22,50 \pm 7,76	23,10 \pm 8,10	0,408†
Cor (n (%))				
Branças	5 (62,5)	3 (27,0)	25 (35,0)	
Pardas	2 (25,0)	3 (27,0)	29 (40,0)	0,313‡
Negras	1 (12,5)	5 (46,0)	18 (25,0)	

DP, desvio-padrão; II, intervalo interquartil; IMC, índice de massa corporal. * Teste Anova; † Teste Kruskal-Wallis; ‡ Teste qui-quadrado de Pearson exato.

todas as gestantes e a artéria braquial foi identificada medialmente na fossa antecubital do membro superior dominante. Uma imagem do vaso foi obtida a aproximadamente 5 cm do cotovelo do membro superior, realizando-se um corte longitudinal (modo B) durante o momento de menor distensão do vaso, que corresponde à diástole cardíaca, sendo obtida mediante resgate de imagens pelo *cine loop* do equipamento. A imagem foi congelada para obtenção da média de três medidas do calibre do vaso (D1). Após esta primeira aferição, o manguito do esfigmomanômetro, posicionado distalmente (no antebraço) ao local da medida da artéria braquial, foi insuflado por cinco minutos até uma pressão superior a 250 mmHg, e posteriormente desinsuflado vagarosamente. A média de três novas medidas do calibre do vaso foi obtida com a mesma técnica descrita anteriormente, após um minuto da desinsuflação do manguito (D2). O valor da FMD foi obtido pelo cálculo da seguinte fórmula:

$$\text{FMD (\%)} = [(D2 - D1)/D1] \times 100$$

onde: D1 = diâmetro basal; D2 = diâmetro pós-oclusão.

Com base em dados de estudo desenvolvido no HC-UFGM⁽⁸⁾, utilizou-se um valor de corte de 6,5% para os resultados de FMD, sendo considerados alterados quaisquer resultados abaixo desse valor.

Análise estatística

A normalidade dos dados contínuos foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. O teste *t* de Student foi utilizado para comparação de variáveis com distribuição normal entre os grupos de pacientes que desenvolveram PE e o grupo que não desenvolveu PE. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparação de variáveis categóricas e o teste T de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas sem distribuição normal. Significância estatística foi definida com $p < 0,05$. As análises foram feitas utilizando-se o *software* SPSS[®]19 (SPSS Inc.; Chicago: EUA). Para determinação do valor de corte do FMD, foi utilizado valor definido em estudo realizado em nossa instituição, com população considerada de alto risco para desenvolvimento de PE.

RESULTADOS

Do total das 91 pacientes inicialmente recrutadas, 19 desenvolveram PE, sendo 8 em sua forma precoce e 11 na sua forma tardia. As demais 72 pacientes permaneceram normotensas até o sétimo dia de puerpério. Observou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) ao se comparar as medianas de valores da FMD entre os grupos estudados. Pacientes com desenvolvimento de PE precoce ou tardia ($4,00 \pm 6,00$ e $3,00 \pm 3,00$, respectivamente) apresentaram valores menores do que o grupo de pacientes que se mantiveram normotensas durante toda a gestação ($9,00 \pm 5,00$). Usando-se um valor de corte de 6,5%⁽⁸⁾, a sensibilidade (S) do FMD para predição de PE precoce foi 75,0%, com especificidade (E) de 73,3%, valor preditivo positivo (VPP) de 32,4% e valor preditivo negativo (VPN) de 91,9%.

Para a predição de PE tardia, encontrou-se valor de S de 83,3%, E de 73,2%, VPP de 34,4% e VPN de 96,2%. Para a predição de todas as formas associadas de PE, encontrou-se valor de S de 84,2%, E de 73,6%, VPP de 45,7% e VPN de 94,6%. As características preditivas da FMD estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2—Características do teste de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (valor de corte 6,5%) para a predição das formas tardia e precoce de pré-eclâmpsia.

	S	E	VPP	VPN
Pré-eclâmpsia precoce	75,0%	73,3%	32,4%	91,9%
Pré-eclâmpsia tardia	83,3%	73,2%	34,4%	96,2%
Pré-eclâmpsia (tardia + precoce)	84,2%	73,6%	45,7%	94,6%

S, sensibilidade; E, especificidade; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

DISCUSSÃO

A identificação de gestantes de risco aumentado para a PE pode determinar um acompanhamento pré-natal mais especializado e rigoroso, permitir intervenções mais precoces caso necessário e, assim, conseguir prever e até mesmo alterar a história natural da PE, melhorando os resultados maternos e perinatais relacionados à afecção^(13,14).

Os resultados demonstram que valores de FMD alterados antecedem o aumento pressórico característico da PE, em qualquer uma de suas formas clínicas de apresentação. Este fato não só fortalece a possibilidade do uso da FMD como ferramenta clínica de predição da PE, mas também contribui para o melhor entendimento da fisiopatologia da doença. A FMD avalia a integridade do endotélio na sua função de estrutura parácrina responsável pelo controle do tônus vascular. Os valores de FMD diminuídos em pacientes que subsequentemente desenvolvem PE demonstram um comprometimento da função endotelial entre 24 e 28 semanas de gestação, significativamente antes do diagnóstico clínico da síndrome.

A lesão endotelial como evento fisiopatológico da PE já foi demonstrada nas formas tardia e precoce da doença⁽¹⁵⁾, por métodos bioquímicos e biofísicos, particularmente a FMD. Este fenômeno antecede as manifestações clínicas da doença, sendo natural sua consideração como método de predição de seu aparecimento. Savvidou et al. demonstraram que pacientes com subsequente desenvolvimento de PE ou crescimento intrauterino restrito apresentavam valores diminuídos de FMD quando comparadas a pacientes com evolução gestacional favorável⁽¹⁶⁾. Em 2003, Takase et al., aplicando a FMD em grupo de gestantes no final do segundo trimestre gestacional, encontraram valores de sensibilidade próximos a 90%, todavia, os autores não realizaram distinção entre as duas formas de apresentação clínica da PE (tardia e precoce)⁽¹⁷⁾. Outros estudos demonstraram que os valores de FMD estão significativamente reduzidos no final do segundo trimestre em gestantes que posteriormente desenvolveram as formas tardias e precoces da PE^(18,19). A

associação da FMD com a dopplerfluxometria das artérias uterinas também apresentou bons resultados para a predição de PE⁽²⁰⁾.

Nossos resultados demonstram que a aplicação da FMD em gestantes consideradas de risco para desenvolvimento de PE é efetiva no intuito de identificar as que possuem algum grau de acometimento endotelial e, subsequentemente, desenvolveram a doença, em suas formas precoce e também tardia. De maneira análoga à FMD, a dopplerfluxometria de artérias uterinas avalia o processo de placentação, fenômeno comprometido na sucessão fisiopatológica da PE. Todavia, a falha na invasão trofoblástica é verificada de maneira marcante somente na forma precoce de PE, e consequentemente, a dopplerfluxometria de artérias uterinas é um método interessante somente para a predição da doença antes de 34 semanas, o que corresponde a um percentual que varia de 10% a 15% do total de casos de PE^(1,2,13).

Somente pacientes com fatores de risco para desenvolvimento de PE foram incluídas no presente estudo. Consideradas que são essas as que mais se beneficiariam de um acompanhamento diferenciado, testes de predição de PE deveriam ser primeiramente aplicados nessas pacientes. Porém, um subgrupo das pacientes recrutadas apresentava comorbidades sabidamente ligadas à lesão de endotélio, independentemente do desenvolvimento de PE. Esse fato pode explicar a razão pela qual os valores de FMD encontrados são menores, em todos os grupos de pacientes, que os reportados em outros estudos na literatura que utilizaram a mesma técnica descrita.

A identificação de pacientes com disfunção endotelial poderia permitir a seleção de um grupo de gestantes que se beneficie da introdução de terapias que protejam ou recuperem o endotélio lesado, no intuito de impedir, amenizar ou mesmo postergar o processo fisiopatológico da PE.

CONCLUSÃO

A FMD aplicada no final do segundo trimestre se mostrou uma ferramenta adequada para esse propósito, identificando com boa acurácia as pacientes que subsequentemente desenvolveram PE em qualquer uma de suas formas clínicas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The World Health Report 2005 – make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):359–72.
3. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(3 Suppl):S1–48.
4. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, et al. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech*. 2012;5:9–18.
5. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod*. 1996;1:107–16.
6. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005;46:1243–9.
7. Young BC, Levine RJ, AnanthKarumanchi S. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2010;5:173–92.
8. Brandão AHF. Avaliação da função endotelial e da perfusão uterina em gestantes com fatores de risco para pré-eclâmpsia. [Tese de doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
9. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565. Epub 2005 Mar 2.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11–61.
11. [No authors listed]. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1–S22.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002;99:159–67.
13. Plascencia W, Maiz N, Poon L, et al. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:138–46.
14. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:130–7.
15. Brandão AHF, Barbosa AS, Lopes APBM, et al. Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiol Bras*. 2012;45:20–3.
16. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet*. 2003;361:1511–7.
17. Takase B, Goto T, Hamabe A, et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2003;17:697–704.
18. Brandão AH, Cabral MA, Leite HV, et al. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by preeclampsia. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99:931–5.
19. Brandão AH, Pereira LM, Gonçalves AC, et al. Comparative study of endothelial function and uterine artery Doppler velocimetry between pregnant women with or without preeclampsia development. *J Pregnancy*. 2012;2012:909315.
20. Calixto AC, Brandão AHF, Toledo LL, et al. Predição de pré-eclâmpsia por meio da dopplerfluxometria das artérias uterinas e da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial. *Radiol Bras*. 2014;47:14–7.