

## Barbara Bevilacqua Zeiger

Graduada em Medicina no Centro Universitário Lusiada (UNILUS) no ano de 2014  
bazeiger48@gmail.com

## Ana Carolina Bergamo

Graduada em Medicina no Centro Universitário Lusiada (UNILUS) no ano de 2014.  
anacarolinabergamo@hotmail.com

## Daniel Henrique Braga Vidal

Graduado em Medicina no Centro Universitário Lusiada (UNILUS) no ano de 2014.  
danielhvb@hotmail.com

## Mariana Scarpelini Scarpelini

Ginecologista e Obstetra. Pós Graduação lato sensu em Reprodução Humana Assistida  
maryscarpelini@hotmail.com

## Francisco Lázaro Pereira de Sousa

Professor Doutor responsável pelo Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Síndromes Hipertensivas no Ciclo Gravídico Puerperal  
lazarosume@yahoo.com.br

# A PRÉ-ECLÂPSIA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA: ASSOCIAÇÃO COM A LIPOTOXICIDADE

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a relação de marcadores potenciais de lipotoxicidade em puérperas que apresentaram pré-eclâpsia (PE) durante a gestação e em outras que não a apresentaram no mesmo período em um hospital de referência. **Métodos:** Estudo caso-controle o qual foram coletadas 110 amostras sanguíneas no período de agosto de 2011 a fevereiro de 2013 de puérperas no pós-parto mediato e analisados os marcadores biológicos potenciais de lipotoxicidade. Os critérios de inclusão ao grupo estudo seguiram a High BloodPressure Education Program (NHBPEP), pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg, em duas aferições distintas, associadas a proteinúria. Critérios de inclusão para o grupo controle: parto vaginal, recém-nascido (RN) a termo, ausência de outras comorbidades. Critérios de exclusão para todas as puérperas: presença de colagenoses, diabetes clínica ou gestacional, tabagismo, gestação gemelar e malformações fetais. Dados analisados: idade materna, índice de massa corpórea (IMC), segundo a fórmula:  $[\text{peso}/(\text{altura})^2]$ , proteinúria, HDL (high-densitylipoprotein), VLDL (verylow-densitylipoprotein), triglicérides, via de parto, evolução clínica materna, idade gestacional (IG), peso do RN, Apgar no primeiro e quinto minutos, vitalidade do RN e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Para as variáveis numéricas da pesquisa empregou-se o teste t de Student e para as variáveis categóricas, os testes de Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher. Os dados de análise foram realizados por cálculo de oddsratio nível de rejeição da hipótese de adoção de 0,05. **Resultados:** Comparando os resultados com significância estatística entre os dois grupos, verificou-se que o grupo PE apresentou idade materna média  $>30$  anos, IMC  $>33$  (destaca-se IMC=79), VLDL com média superior a 35mg/dL, triglicérides acima de 185mg/dL, proteinúria de 24 horas com valor médio de 500mg (com valores acima de 5000mg), HDL inferior a 57mg/dL, além de prematuros extremos (com menos de 25 semanas gestacionais), peso do RN inferior a 2500g e Apgar no primeiro e quinto minutos inferiores aos comparados com os do grupo controle. O grupo controle obteve média de 25 anos de idade, IMC inferior a 27 e IG maior que 40 semanas. As variáveis via de parto cesárea, necessidade de UTI neonatal foram mais frequentes no grupo estudo e a presença de natimorto e óbito materno só foram encontradas neste grupo. **Conclusão:** O presente estudo mostra que os marcadores potenciais de lipotoxicidade se relacionam com a pré-eclâpsia, podendo, eventualmente, indicar prováveis prognósticos associados à expressão clínica desta entidade. Estudos adicionais poderão colaborar para o melhor esclarecimento e esses resultados poderão ser utilizados para orientar a adoção de práticas capazes de diminuir os riscos maternos e fetais.

**Palavras-Chave:** Lipotoxicidade, Dislipidemia, Diagnóstico Pré-eclâpsia.

# THE PREECLAMPSIA IN A REFERRAL HOSPITAL: ASSOCIATION WITH LIPOTOXICITY

## ABSTRACT

**Objetivo:** Analisar a relação de marcadores potenciais de lipotoxicidade em puérperas que apresentaram pré-eclâpsia (PE) durante a gestação e em outras que não a apresentaram no mesmo período em um hospital de referência. **Métodos:** Estudo caso-controle o qual foram coletadas 110 amostras sanguíneas no período de agosto de 2011 a fevereiro de 2013 de puérperas no pós-parto mediato e analisados os marcadores biológicos potenciais de lipotoxicidade. Os critérios de inclusão ao grupo estudo seguiram a High BloodPressure Education Program (NHBPEP), pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg, em duas aferições distintas, associadas a proteinúria. Critérios de inclusão para o grupo controle: parto vaginal, recém-nascido (RN) a termo, ausência de outras comorbidades. Critérios de exclusão para todas as puérperas: presença de colagenoses, diabetes clínica ou gestacional, tabagismo, gestação gemelar e malformações fetais. Dados analisados: idade materna, índice de massa corpórea (IMC), segundo a fórmula:  $[\text{peso}/(\text{altura})^2]$ , proteinúria, HDL (high-densitylipoprotein), VLDL (verylow-densitylipoprotein), triglicérides, via de parto, evolução clínica materna, idade gestacional (IG), peso do RN, Apgar no primeiro e quinto minutos, vitalidade do RN e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Para as variáveis numéricas da pesquisa empregou-se o teste t de Student e para as variáveis categóricas, os testes de Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher. Os dados de análise foram realizados por cálculo de oddsratio nível de rejeição da hipótese de adoção de 0,05. **Resultados:** Comparando os resultados com significância estatística entre os dois grupos, verificou-se que o grupo PE apresentou idade materna média  $>30$  anos, IMC  $>33$  (destaca-se IMC=79), VLDL com média superior a 35mg/dL, triglicérides acima de 185mg/dL, proteinúria de 24 horas com valor médio de 500mg (com valores acima de 5000mg), HDL inferior a 57mg/dL, além de prematuros extremos (com menos de 25 semanas gestacionais), peso do RN inferior a 2500g e Apgar no primeiro e quinto minutos inferiores aos comparados com os do grupo controle. O grupo controle obteve média de 25 anos de idade, IMC inferior a 27 e IG maior que 40 semanas. As variáveis via de parto cesárea, necessidade de UTI neonatal foram mais frequentes no grupo estudo e a presença de natimorto e óbito materno só foram encontradas neste grupo. **Conclusão:** O presente estudo mostra que os marcadores potenciais de lipotoxicidade se relacionam com a pré-eclâpsia, podendo, eventualmente, indicar prováveis prognósticos associados à expressão clínica desta entidade. Estudos adicionais poderão colaborar para o melhor esclarecimento e esses resultados poderão ser utilizados para orientar a adoção de práticas capazes de diminuir os riscos maternos e fetais.

**Keywords:** Lipotoxicity, Dyslipidemia, Diagnostic Preeclampsia

## INTRODUÇÃO

As doenças hipertensivas na gestação constituem hoje a principal causa de morbi-mortalidade materno-fetal.(1) A pré-eclâmpsia, uma das formas clínicas dessa entidade, acomete 5 a 10% de todas as gestações humanas e pode comprometer mães e filhos além do período perinatal.(2,3)

Existem marcadores que podem colaborar com a compreensão e detecção precoce do estabelecimento e prognóstico da PE. A correlação da lipotoxicidade com esta via de encontro aos desafios na prevenção das complicações do seu desenvolvimento(4). Não há causas definidas, mas os estudos demonstram que a obesidade é um fator predisponente.(5)

A obesidade está relacionada a uma inflamação sistêmica de baixo grau associada à elevada liberação de moléculas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo. O aumento da adiposidade resulta em necrose tecidual e liberação de ácidos graxos, a partir dos adipócitos, que tendem a se acumular em outros tecidos corporais causando um fenômeno conhecido como lipotoxicidade.(6,7)

Fatores genéticos podem estar relacionados, como irmãs, mãe e avós com história de PE, conferindo riscos de 37%, 26% e 16%, respectivamente, para o desenvolvimento da doença, porém estudos de base genética não demonstraram resultados definitivos.(8) Aceita-se que exista uma provável associação de fatores genéticos e ambientais. Hipertensão arterial, diabetes mellitus e/ou gestacional, aumento da resistência para insulina, níveis elevados de testosterona e aumento da concentração sanguínea de homocisteína são todos fatores de risco para PE, doença endotelial aterosclerótica e diabetes mellitus tardio. Além disso, a hipertrigliceridemia, o aumento do colesterol LDL e a diminuição do colesterol HDL estão presentes nestas enfermidades, com evidência de desenvolvimento posterior de doenças cardiovasculares nas mulheres com diagnóstico de PE.(9)

Os fatores de risco que diferem entre o início precoce e tardio da PE podem ser históricos de hipertensão crônica e história familiar de hipertensão crônica, respectivamente. História familiar de diabetes mellitus, IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> e ganho de peso superior ou igual a 500g por semana, podem ser considerados como fatores de risco tanto de início precoce quanto de início tardio de PE. Tais fatores são de relevância para os obstetras, pois ao identificarem pacientes em risco de PE iniciam a implementação da prevenção primária.(3,10,11)

Gestantes magras ou obesas podem acumular gordura de formas semelhantes, as magras armazenam no compartimento inferior do corpo enquanto as obesas, no compartimento central. O armazenamento central não é mais seguro e faz com que os depósitos nas gestantes obesas levem a lipotoxicidade. Esta é considerada uma condição de dislipidemia, caracterizada por excesso de lipídeos e estresse oxidativo, que provocam lesão endotelial. Os lipídeos oxidados podem inibir a invasão trofoblástica e influenciarem no desenvolvimento da placenta, no metabolismo e no transporte lipídico adequado, além de poderem afetar as vias de desenvolvimento fetal.(4) Todas estas alterações mantêm estreita relação com a fisiopatologia da PE.(11)

É conhecido ainda que a PE pode resultar em gestações que evoluem com restrição de crescimento fetal, nascimento de conceptos asfixiados e seus danos relacionados a longo prazo.(12) A combinação de excesso de oferta e /ou alteração lipídica de nutrientes, o ambiente metabólico favorável no útero, as alterações na placenta (expressão genética, inflamação e metabolismo), podem também induzir a obesidade na prole.(4)

As lipoproteínas oxidadas de baixa densidade (LDL-ox) são peças-chave no desenvolvimento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas(9), uma vez que existem semelhanças entre a patogênese da PE e a da aterosclerose. A hipótese mais aceita, atualmente, é a de aumento do acúmulo de LDL-ox na interface materno-fetal e fetofetal dentro do tecido placentário de mulheres com PE em comparação com as puérperas normotensas (controle).(9) São clássicas as informações sobre as repercussões a longo prazo de PE, decorrentes do estresse metabólico e cardiovascular, sendo descrito maior chance de desenvolvimento de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial crônica e tromboembolismo.(12,13)

Como a lipotoxicidade tem a capacidade de influenciar tanto a função endotelial materna, como a função placentária, vincula-se a obesidade materna e alterações placentárias a resultados adversos da gravidez, tais como aborto e PE.(4)

A condição de dislipidemia afeta tanto o soro materno quanto o soro fetal com implicações para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.(9)

Compreendemos que essa linha de pesquisa é vasta e que utilizamos apenas algumas das diversas possibilidades de investigação, no entanto nos motivamos a agregar informações àquelas atualmente disponíveis a cerca da interação entre os danos endoteliais oriundos da pré-eclâmpsia e a expressão sérica de metabólitos lipídicos, os quais geram uma inflamação que, em uma distribuição global, provoca repercussões frequentemente desastrosas à genitora e ao produto de sua concepção.

## OBJETIVO

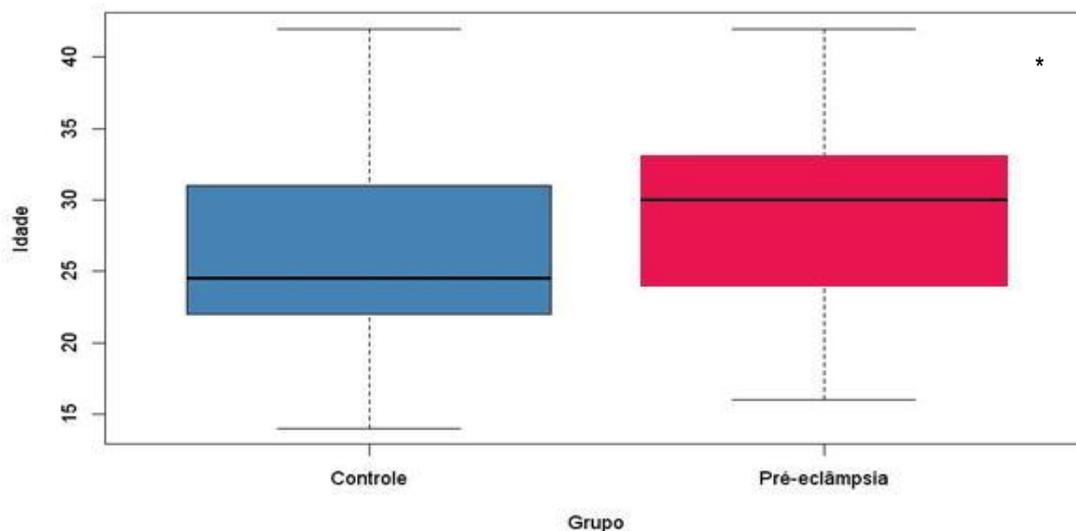
O objetivo deste trabalho é analisar a relação de marcadores potenciais de lipotoxicidade em puérperas que apresentaram pré-eclâmpsia durante a gestação e em outras que não a apresentaram no mesmo período em um hospital de referência.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos, apresentados nos gráficos e tabelas, permitem afirmar que os grupos Controle e Pré-eclâmpsia diferem quanto às variáveis: idade materna, idade gestacional, índice de massa corpórea (IMC), triglicérides, peso do recém-nascido, Apgar 1º minuto e Apgar 5º minuto. Quando avaliados pelos testes de Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher, os grupos apresentaram significativa diferença nas variáveis: Via de Parto, Comorbidades e Admissão em UTI Neonatal.

O gráfico 1 "Distribuição da variável Idade materna e associação com a PE" referente à idade materna, mostra que as puérperas incluídas no grupo controle apresentam menor faixa etária, com uma média de 25 anos, quando comparadas às do grupo com PE, que apresentaram média de 30 anos.

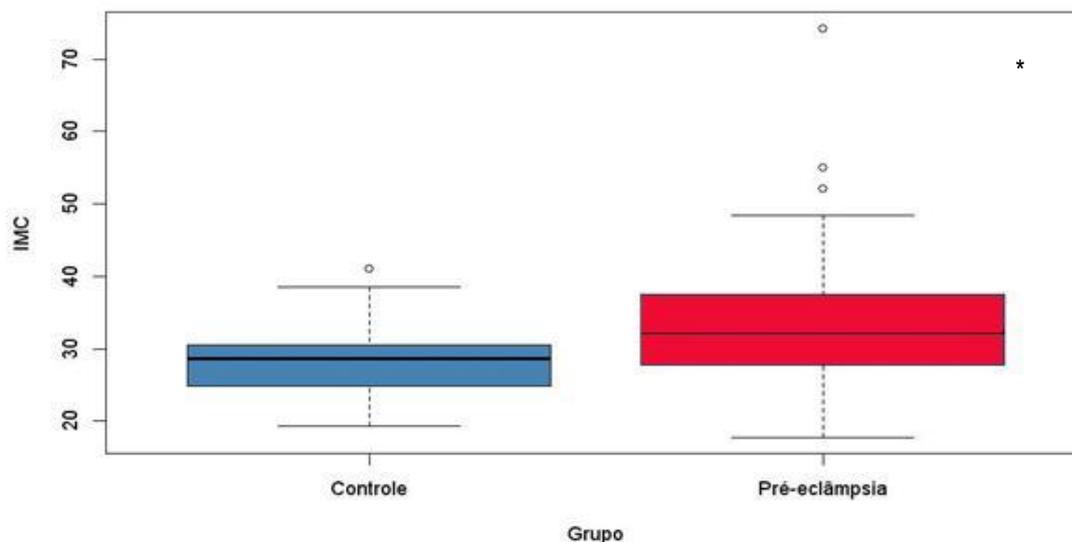
**Gráfico 1** - Distribuição da variável Idade materna e associação com a PE.



(Legenda: o símbolo \* representa  $p < 0,05$ , gráfico com resultados de significância estatística, segundo avaliação por teste t de Student).

O gráfico 2 "Distribuição da variável IMC e associação com a PE" revela que gestantes com PE apresentam a variável IMC com valores acima de 33 (inclusive valores próximos a 80) e as mães pertencentes ao grupo controle valores inferiores a 27.

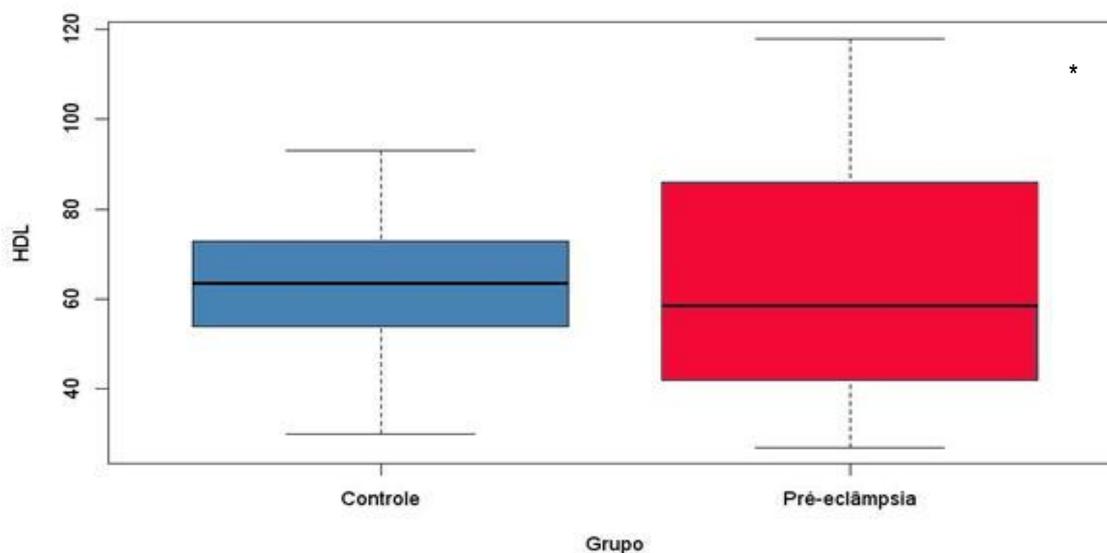
**Gráfico 2 -** Distribuição da variável IMC e associação com a PE.



(Legenda: IMC corresponde a índice de massa corpórea, obtido por meio da fórmula: peso, em quilogramas, sobre a altura, em metros, ao quadrado) e o símbolo \* representa  $p < 0,05$ , segundo o teste t de Student).

Os gráficos 3, 4 e 5 são referentes às avaliações bioquímicas das amostras sanguíneas. O gráfico 3 “Distribuição da variável HDL e associação com a PE” demonstra a variável HDL, o qual o grupo controle obteve média de 65mg/dL desta variável no sangue e o grupo estudo, 57mg/dL.

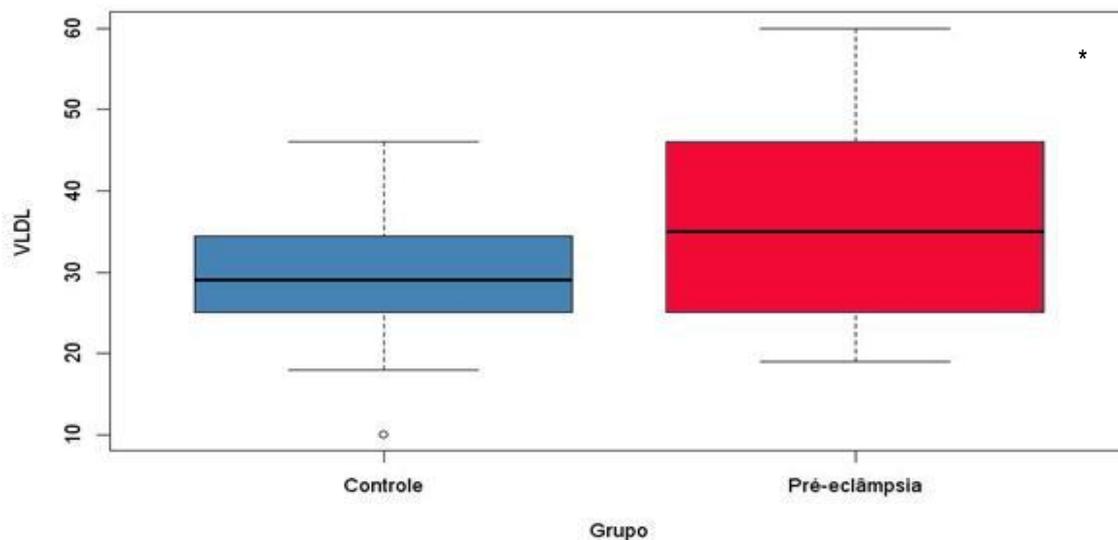
**Gráfico 3 -** Distribuição da variável HDL e associação com a PE.



(Legenda: HDL: high-density-lipoprotein, mensurado em mg/dL de sangue coletado e o símbolo \* representa  $p < 0,05$ , segundo o teste t de Student).

O gráfico 4 “Distribuição da variável VLDL e associação com PE” demonstra que o grupo controle teve média de VLDL no sangue de 29mg/dL, aproximadamente, já no grupo com PE, esta média foi superior a 35mg/dL.

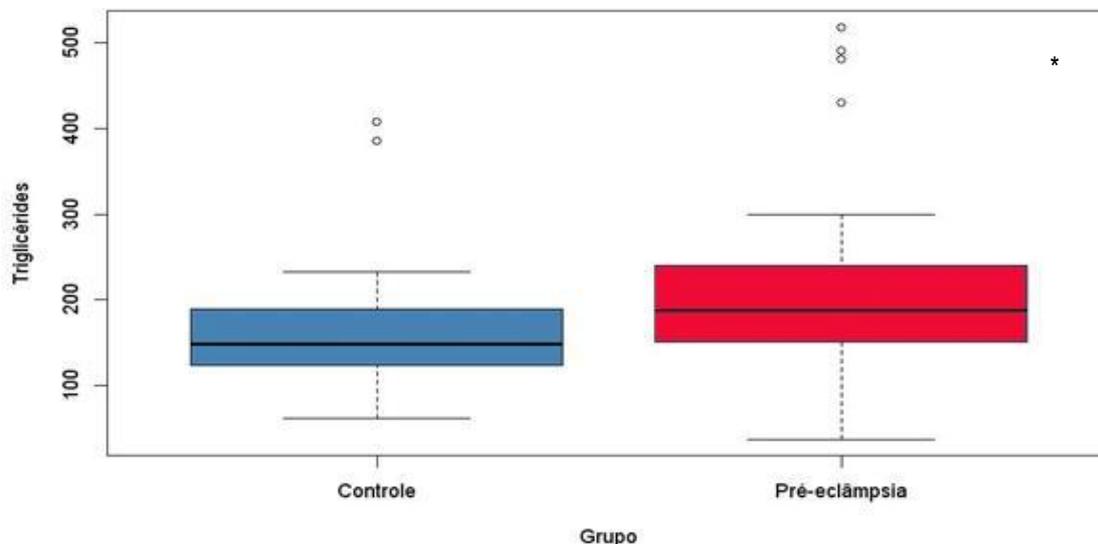
**Gráfico 4 - Distribuição da variável VLDL e associação com PE.**



(Legenda: VLDL: verylowdensitylipoprotein, mensurado em mg/dL de sangue coletado e o símbolo \* representa  $p < 0,05$  segundo o teste t de Student).

O gráfico 5 “Distribuição da variável Triglicérides e associação com a PE” expõe que mães do grupo controle tiveram triglicérides médio de 150mg/dL e nas puérperas com PE, esta média foi de 185mg/dL.

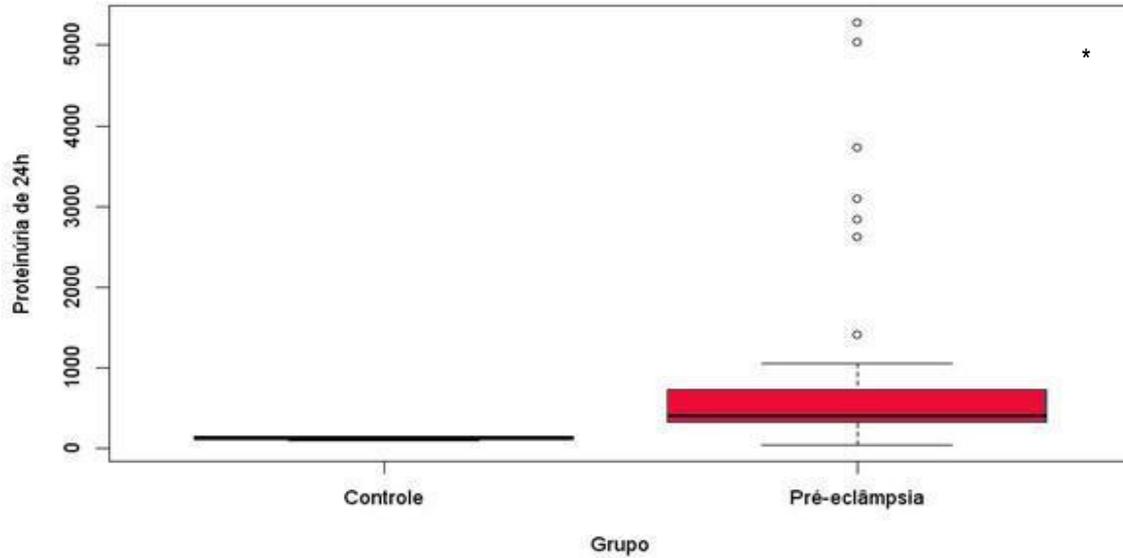
**Gráfico 5 - Distribuição da variável Triglicérides e associação com a PE.**



(Legenda: os dados no eixo das ordenadas são em mg/dL e o símbolo \* representa  $p < 0,05$  segundo o teste t de Student).

Em análise da proteinúria de 24 horas, o gráfico 6 “Distribuição da variável Proteinúria de 24 horas e associação com a PE” mostra que o grupo controle obteve média inferior ao grupo estudo, como já previsto. O primeiro grupo teve sua linha média em 185mg e o segundo em 500mg, ressaltando a presença de valores expressivos, acima de 5000mg, no grupo com pré-eclâmpsia.

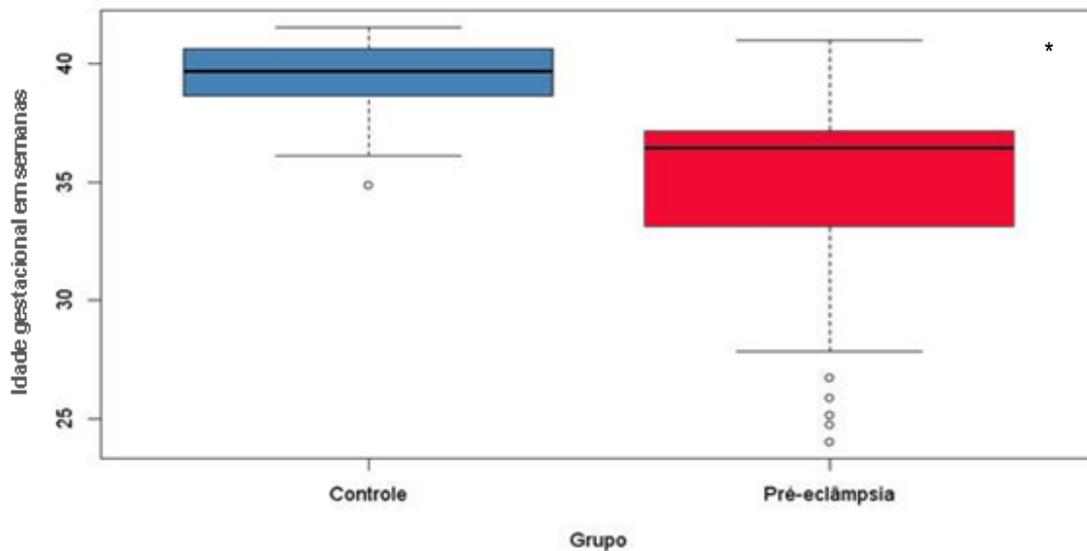
**Gráfico 6** - Distribuição da variável Proteinúria de 24 horas e associação com a PE.



(Legenda: Unidade de medida da proteinúria de 24h: mg e o símbolo \* representa  $p < 0,05$  segundo o teste t de Student).

Os gráficos 7, 8 e 9 representados são referentes aos recém-nascidos das mães de ambos os grupos. O gráfico 7 "Distribuição da variável Idade Gestacional e associação com a PE" apresenta uma associação mais freqüente da PE com a prematuridade. Gestantes com esta entidade nosológica obtiveram uma média de duração da gestação de 35 semanas, em contrapartida as parturientes do grupo controle alcançaram a média de 40 semanas. Ressaltando nos casos de PE o achado de pré-termos extremos (com idade gestacional inferior a 25 semanas).

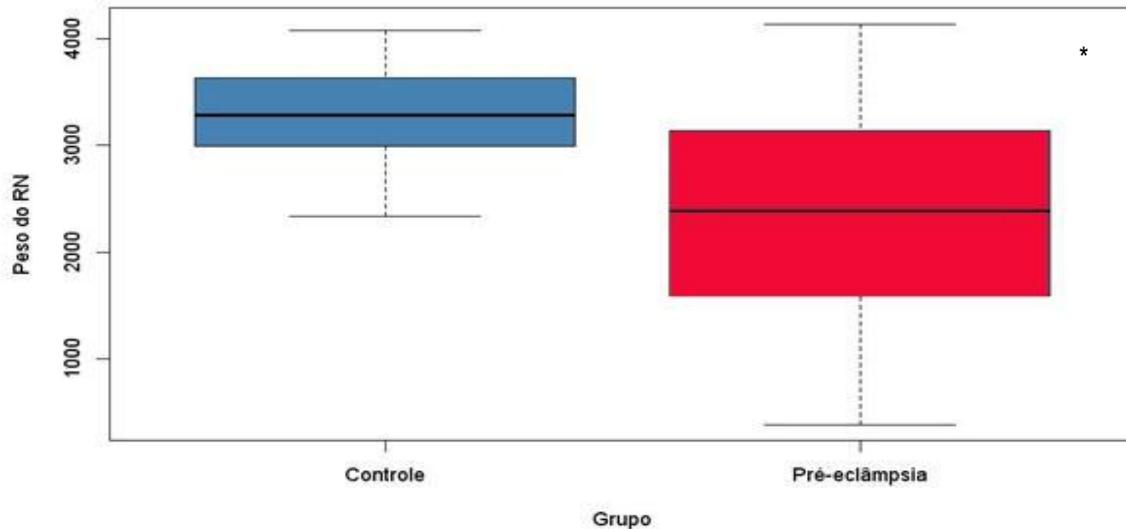
**Gráfico 7** - Distribuição da variável Idade Gestacional e associação com a PE.



(Legenda: a idade gestacional foi quantificada em semanas e o símbolo \* representa  $p < 0,05$ , segundo avaliação do teste t de Student).

Por meio da análise do gráfico 8 "Distribuição da variável Peso do RN e associação com a PE" nota-se que os neonatos concebidos por mulheres com PE tiveram peso médio de 2500g, já os neonatos pertencentes ao grupo controle tiveram peso médio de 3150g.

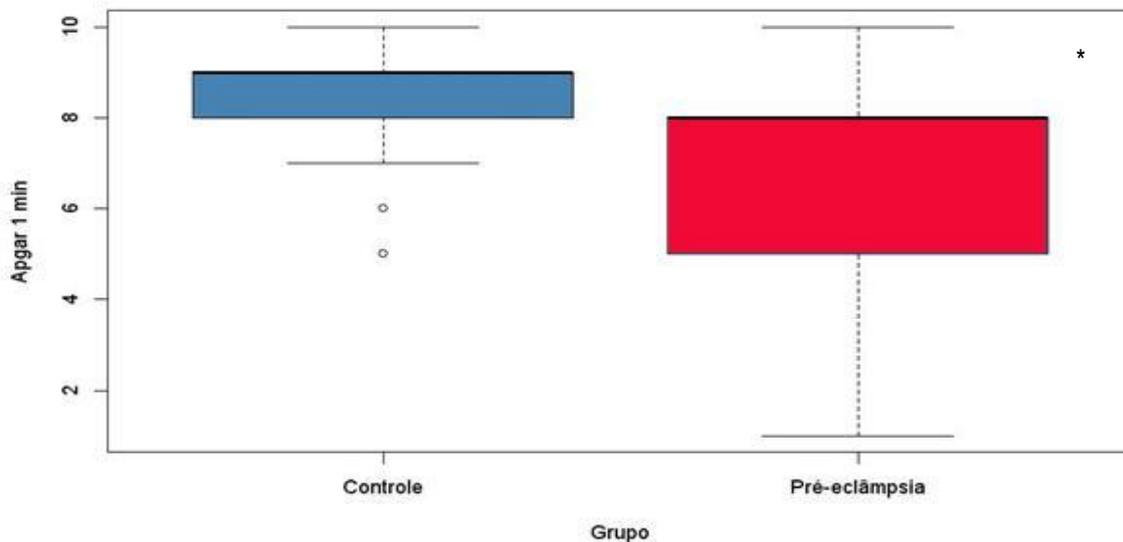
**Gráfico 8 - Distribuição da variável Peso do RN e associação com a PE.**



(Legenda: peso do recém-nascido é quantificado em gramas e o símbolo \* representa  $p < 0,05$  segundo o teste t de Student).

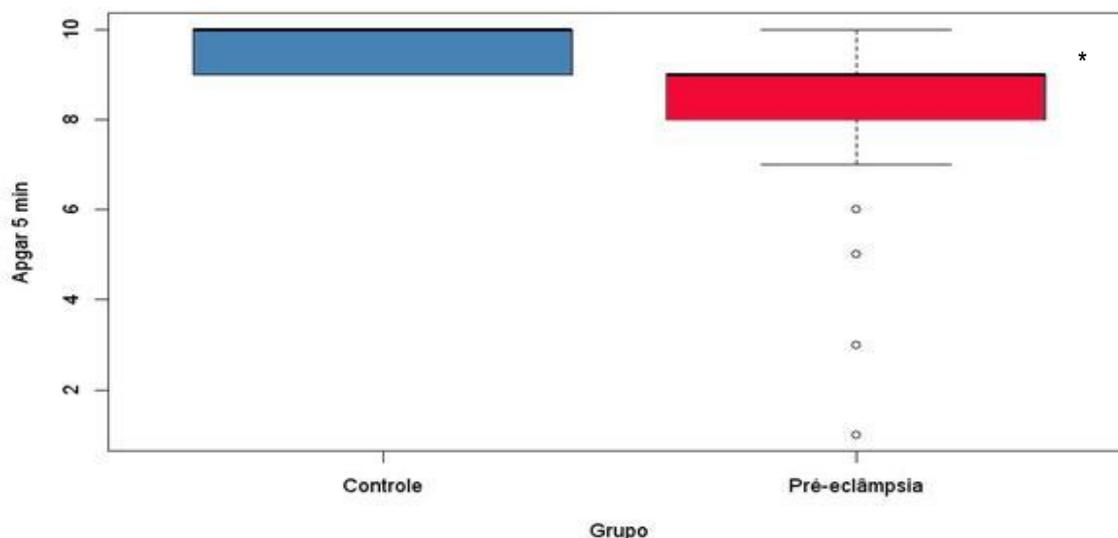
As análises das variáveis Apgar no 1° e no 5° minuto estão representadas nos gráficos 9 “Distribuição da variável Apgar primeiro minuto e associação com a PE” e gráfico 10 “Distribuição da variável Apgar no quinto minuto e associação com a PE”, respectivamente. Nota-se que os recém-nascidos pertencentes ao grupo controle tiveram como valores médios 9, no primeiro minuto, e 10, no quinto minuto, por outro lado os RNs de mães do grupo estudo, valores médios de 8 e 9.

**Gráfico 9 - Distribuição da variável Apgar primeiro minuto e associação com a PE.**



(Legenda: Apgar é a escala de 0 a 10 utilizada na avaliação do recém-nascido no pós-parto e o símbolo \* representa  $p < 0,05$  segundo o teste t de Student).

**Gráfico 10** - Distribuição da variável Apgar no quinto minuto e associação com a PE.



(Legenda: Apgar é a escala de 0 a 10 utilizada na avaliação do recém-nascido no pós-parto e o símbolo \* representa  $p < 0,05$  segundo o teste t de Student).

A Tabela 1 demonstra avitalidade do recém-nascido entre os grupos, nota-se que só houve natimorto no grupo PE, correspondendo a 3,4% do total de recém-nascidos deste grupo.

**Tabela 1** - Distribuição da variável vitalidade do RN.

Vitalidade do RN	Grupo		Total
	Controle	Pré-eclâmpsia	
Nascido vivo	52 (100,0%)	56 (96,6%)	108 (98,2%)
Natimorto	0 (0,0%)	2 (3,4%)	2 (1,8%)
<b>Total</b>	52 (100,0%)	58 (100,0%)	110 (100,0%)

A Tabela 2 mostra que 98,1% dos neonatos pertencentes ao grupo sem PE não foram encaminhados à UTI neonatal e 1,9% foram. Já no grupo com PE, 73,7% não foram para a UTI e 26,3% necessitaram de atendimento neonatal intensivo.

**Tabela 2** - Distribuição da variável admissão em UTI neonatal.

UTI neonatal	Grupo		Total
	Controle	Pré-eclâmpsia	
Não	51 (98,1%)	42 (73,7%)	93 (85,3%)
Sim	1 (1,9%)	15 (26,3%)	16 (14,7%)
<b>Total</b>	52 (100,0%)	57 (100,0%)	109 (100,0%)

A Tabela 3 demonstrou que 100% das mães sem PE e 96,6% das com a entidade estudada apresentaram boa evolução clínica. No entanto 1,7% das gestantes com PE foram encaminhadas para UTI materna e 1,7% evoluíram a óbito.

**Tabela 3 - Distribuição da variável evolução materna pós-parto.**

Evolução materna	Grupo				Total	
	Controle		Pré-eclâmpsia			
Evolução adequada	52	(100,0%)	56	(96,6%)	108	(98,2%)
Admissão em UTI	0	(0,0%)	1	(1,7%)	1	(0,9%)
Óbito materno	0	(0,0%)	1	(1,7%)	1	(0,9%)
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>(100,0%)</b>	<b>58</b>	<b>(100,0%)</b>	<b>110</b>	<b>(100,0%)</b>

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foi demonstrado no Gráfico 1 que as puérperas inclusas no grupo controle apresentam menor faixa etária, com uma média de 25 anos, quando comparadas às do grupo com PE. Isto pode indicar que idade materna superior a 30 anos constitui um fator de risco para a entidade nosológica em questão. Esta variável também foi analisada em um estudo que mostra dados norte-americanos, o qual sugere que o risco de PE aumenta em 30% para cada ano adicional de idade acima de 34 anos. As parturientes com faixa etária mais jovem não parece acrescentar o risco de desenvolverem pré-eclâmpsia.(11,14,15) Portanto, os dados obtidos neste trabalho estão de acordo com o estudo citado.

Outro ponto de interesse desta análise é a percepção que este problema afeta a mulher em idade produtiva, assim, se houver morte ou sequelas definitivas após o transcurso do processo, é possível imaginar o custo financeiro e social que isso causará a toda sociedade, o que inclui a possibilidade de complicações tardiamente.

A distribuição da variável IMC analisada no Gráfico 2 demonstra que as gestantes com PE, neste serviço, apresentam este índice com valores acima de 33 e as mães do grupo controle, apresentaram-no inferior a 27. Estudos anteriores que examinaram esta variável antes da gravidez sugeriram uma duplicação global do risco de PE em gestantes com elevado IMC. O estudo Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia mostrou que mulheres com IMC maior que 35, antes da gravidez, apresentam risco quatro vezes maior de desenvolverem PE em comparação às mulheres com IMC entre 19 e 27.(11,15)

Esse dado reforça a recomendação de que mulheres com risco diferenciado possam ter acesso a orientações pré-concepcionais, com o intuito de tentar amenizar as chances de desenvolverem PE, a partir da adoção de alguns cuidados que permitam que engravidem em uma condição o mais eutrófica possível.

As frações de colesterol (LDL, HDL e VLDL) e triglicérides mostraram-se elevadas, mesmo que de maneira discreta, no grupo composto pelas mulheres com PE na gestação. O Gráfico 3, Gráfico 4 e Gráfico 5 representam os resultados das variáveis HDL, VLDL e Triglicérides, respectivamente, no presente estudo. Estes aspectos foram anteriormente estudados por Demir B (2011)(16), o qual também demonstrou a associação da análise destes parâmetros no campo de estudo da PE. O parâmetro LDL não mostrou significância estatística na nossa casuística.

Estudos demonstram que a proteinúria persistente é o preditor mais importante de doença renal subjacente após o parto e que todas as pacientes com PE devem ser avaliadas em relação à proteinúria contínua, hematúria persistente ou deficiência da função renal após o período de parto.(15,17)

Levando-nos a conjecturar que o dano endotelial parece ser universal e relacionado à expressão clínica do caso podendo associar os níveis séricos dos marcadores descritos e os valores da excreção urinária de proteínas – exposta no Gráfico 6. Embora nesta pesquisa a proteinúria significativa tenha sido uma condição obrigatória para a inclusão no grupo de estudo e não avaliamos a persistência desta anormalidade no período puerperal tardio, a identificação de proteinúria maciça nos faz supor que esse achado pode indicar um período mais lento de regresso ao estado de filtração glomerular prévio ou mesmo não ocorrer recuperação, o que se alinha ao estudo predito, que na nossa investigação, eventualmente, identificamos mulheres mais propensas a danos renais tardios, incentivando adicionalmente que essas mulheres sejam monitoradas no período pós-parto e que sejam aconselhadas frente ao seu porvir obstétrico.

Assim, esse foi um dado identificado neste trabalho que em associação com os marcadores relacionados diretamente à lipotoxicidade potencialmente colaboraram para a descrição de um perfil de mulheres com maior chance de desfechos desfavoráveis, reforçando o caráter sistêmico da pré-eclâmpsia.

Segundo a amostra exposta no Gráfico 7, mesmo considerando que o nosso grupo controle foi composta por gestantes a termo, a PE apresentou uma associação mais frequente com a prematuridade, pois gestantes com

esta doença obtiveram uma média de 35 semanas de duração de gestação e em contrapartida as parturientes do grupo controle alcançaram a média de 40 semanas de gestação. Verificamos nos casos de PE o achado de termos extremos (com idade gestacional inferior a 25 semanas), fazendo-nos associar o diagnóstico de PE com possíveis desfechos neonatais bastante desfavoráveis. Esta entidade nosológica é responsável por 15% de todos os nascidos pré-termos, por vezes não espontânea. (11)

De acordo com estudos norte-americanos, filhos de mães com PE têm risco cinco vezes maior de evoluírem para óbito neonatal quando comparados aos de mães sem PE, principalmente devido ao nascimento prematuro<sup>14</sup>, 18 – dados equiparados à tabela referente à vitalidade dos recém-nascidos.

Dentre os diferentes grupos analisados, identificou-se que o peso dos RNS de mães com PE é consideravelmente menor que o peso dos RNs de mães saudáveis – Gráfico 8. Os neonatos oriundos de mulheres que desenvolveram PE, do atual estudo, tiveram peso médio de 2500g, já os neonatos pertencentes ao grupo controle tiveram peso médio de 3150g. Tais dados se complementam com o estudo retrospectivo de Masoura S. no ano de 2012<sup>(19)</sup>, o qual analisou os desfechos neonatais por meio da comparação de um grupo de gestantes com PE e outro com gestantes normotensas, mostrando dentre os resultados menor peso ao nascer nos RNs pertencentes ao grupo de mulheres que evoluíram com distúrbio hipertensivo.

Fazendo-nos conjecturar se esta não seria uma expressão de eventual distúrbio do desenvolvimento fetal, por possível inadequação da função placentária. Não realizamos correlação entre o peso do RN e os valores obtidos dos marcadores de lipotoxicidade, mas podemos supor que, considerando a maior incidência de anormalidades destes marcadores entre o grupo de mulheres com PE e também a frequência de RN que possivelmente enfrentou distúrbio de crescimento ainda na vida intrauterina, pode ocorrer alguma associação entre os marcadores encontrados e o déficit funcional placentário nos grupos avaliados.

Os resultados expostos no Gráfico 9 e no Gráfico 10 também mostraram-se compatíveis com o estudo de 2012 de Masoura S.,<sup>(19)</sup> já citado anteriormente. Ambos concluíram que os RNs de gestantes com diagnóstico de PE apresentam menor Apgar no 1º e no 5º minuto pós-nascimento quando comparados aos RNs de gestantes sem este diagnóstico. Assim, pode-se correlacionar uma interferência direta da PE ao desempenho dos neonatos na escala de Apgar.<sup>(18,19)</sup>

A PE isolada não é uma indicação de parto por via cesariana, embora esta seja a via de eleição em determinadas condições. Este trabalho identifica a PE como um fator de risco de destaque associado à decisão por essa via de parto em nosso meio.

A tabela Admissão em UTI neonatal e evolução materna pós-parto demonstraram a necessidade de métodos profiláticos e preditivos à PE, pois com a inserção destes na prática médica seria possível a redução da ocorrência de óbito materno (1,7% das mães, no presente estudo) e de encaminhamento à UTI materna (1,7% das mães analisadas) e/ou UTI neonatal (26,3% dos recém-nascidos estudados necessitaram deste atendimento intensivo).

Desfechos desfavoráveis quanto a resultados maternos e neonatais como admissão em UTI de genitora em 1,7% e do nascituro em 26,3%, óbito materno (1,7%), também foram mais frequentes no grupo de estudo, demonstrando a importância desta casuística, justificando, assim, a busca de marcadores que contribuam com a predição e eventual profilaxia de danos biológicos e psicossociais.

É sabido que a grande importância do reconhecimento da lesão endotelial, como ponto central da fisiopatologia da PE, refere-se às novas possibilidades terapêuticas da doença<sup>(4)</sup>. A eventualidade de um tratamento efetivo, baseado nesta premissa, amplia horizontes e contribui para a redução de complicações perinatais da pré-eclâmpsia.

## CONCLUSÃO

O presente trabalho pode identificar que as variáveis idade materna maior que 30 anos, IMC superior a 33kg/m<sup>2</sup>, níveis de colesterol HDL inferior a 57mg/dL, VLDL com média superior a 35mg/dL, triglicérides acima de 185mg/dL, que são possíveis marcadores de lipotoxicidade, foram mais frequentes nas mulheres com pré-eclâmpsia. Esse grupo evoluiu para parto com idade gestacional inferior a 35 semanas, com menor peso do RN (média de 2500g) e escores de Apgar inferiores em relação às normotensas; além de desfechos bastantes ominosos, como admissão em UTI e óbito tanto materno como neonatal.

Demonstrando o valor da justificativa sobre fatores que possam assinalar essa evolução desfavorável, inclusive desde o período pré-concepcional, possibilitando a adoção de intervenções precoces para prevenir ou reduzir prejuízos ao binômio materno-fetal.

Considera a amplitude dessa linha de frente alerta às inúmeras questões em aberto quanto à etiologia e fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

Foi possível perceber também que o grupo de mulheres acometidas por pré-eclâmpsia necessita de atendimento especializado, capaz de promover os cuidados inadiáveis para essas gestantes.

## PACIENTE E MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle realizado de agosto de 2011 a fevereiro de 2013, incluindo puérperas nas primeiras 24 horas no pós-parto do Hospital Guilherme Álvaro, em Santos / Brasil, onde foram coletadas 110 amostras de sangue destas pacientes. Deste total, 58 apresentaram pré-eclâmpsia durante a gestação e 52 foram incluídas ao grupo controle por não possuírem esta entidade nosológica.

Para realização da coleta de amostras sanguíneas em tubos bioquímicos, utilizou-se a seguinte técnica, baseada no VI projeto diretrizes, Gomes AS 201320:

1. Colocar a agulha na seringa sem retirar a capa protetora;
2. Movimentar o êmbolo e pressioná-lo para retirar o ar;
3. Ajustar o garrote e escolher a vela;
4. Fazer a antisepsia do local da coleta com algodão umedecido em álcool a 70% ou álcool iodado a 1%. Não tocar mais no local desinfetado;
5. Retirar a capa da agulha e fazer a punção;
6. Soltar o garrote assim que o sangue começar a fluir na seringa;
7. Coletar aproximadamente 10 ml de sangue;
8. Separar a agulha da seringa com o auxílio de uma pinça, descartar a agulha em recipiente específico para materiais perfuro-cortantes.
9. Orientar o paciente a pressionar com algodão a parte puncionada, mantendo o braço estendido, sem dobrá-lo;
10. Transferir o sangue para um tubo de ensaio sem anticoagulante, escorrer delicadamente o sangue pela parede do tubo, evitando a hemólise da amostra. Descartar a seringa no mesmo recipiente de descarte da agulha.

A inclusão das mães do grupo de estudo foi realizada de acordo com os critérios do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), que define PE como a ocorrência de pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou uma pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg – aferidas em duas situações distintas, segundo técnica adequada descrita anteriormente, Gomes AS 2013, após a 20ª semana gestacional em uma mulher portadora de pressão arterial normal – associada a proteinúria (avaliada em teste de urina de 24 horas com mais de 300mg de proteína, ou relação proteinúria - creatinúria maior ou igual a 0,3mg/mmol, ou pesquisa de proteinúria por fita reagente com mais de 1+)(20,21). Na ausência desta proteinúria, preconiza-se uma avaliação sindrômica da paciente em busca de sintomas sugestivos, tais como: cefaleia, turvação visual, dor abdominal, ou de exames laboratoriais alterados – plaquetopenia e elevação das enzimas hepáticas. Devem-se excluir os casos de mola hidatiforme e hidropsia, situações nas quais as alterações ocorrem anteriormente a 20ª semana gestacional.(14)

Os critérios de inclusão para o grupo controle foram: parto por via vaginal, RN a termo, ausência de hipertensão e/ou outras comorbidades.

Os critérios de exclusão para as puérperas de ambos os grupos foram: presença de collagenoses, diabetes clínica ou gestacional, tabagismo, gestação gemelar e malformações fetais.

As variáveis que foram analisadas: idade materna, comorbidades, índice de massa corpórea segundo a fórmula:  $[\text{peso}/(\text{altura})^2]$ (22), níveis de proteinúria, colesterol total, HDL (high-density lipoprotein), LDL (low - density lipoprotein), VLDL (very low - density lipoprotein), triglicérides, evolução clínica materna, via de parto, idade gestacional no momento do parto, peso do recém-nascido, valores da escala Apgar no primeiro e no quinto minuto, vitalidade do RN e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal.

## ASPECTO ÉTICOS

O presente estudo foi cadastrado na Plataforma Brasil. Foi analisado pelo Comitê de Ética da Fundação Lusíada, obtendo o parecer de aprovação.

Quanto aos aspectos éticos deste trabalho, as participantes foram orientadas sobre a pesquisa e questionadas se concordavam em participar. Aquelas que aceitavam, eram submetidas à coleta de dados epidemiológicos e cederam estes dados juntamente com os de seus neonatos. O pesquisador, único a aplicar o questionário, esclareceu as possíveis dúvidas que apareceram com relação às questões. Todos os dados coletados durante este estudo eram usados apenas para os fins explicados neste termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo somente pode ser feito por meio da coleta de suas informações médicas. As leis brasileiras dão a paciente o direito de controlar o uso e ter acesso às suas informações médicas. Suas informações obtidas neste estudo serão mantidas sempre de forma confidencial. Isto significa que seu nome jamais será divulgado e a participante será sempre identificada apenas através de três letras (iniciais de seu nome), incluindo sua identificação em todos os relatórios ou publicações que possam resultar desta pesquisa, a não ser que a lei exija o contrário.

Os pesquisadores tomaram todas as medidas necessárias para preservar o sigilo e sua privacidade de suas informações, inclusive quanto ao acesso aos seus registros médicos relacionados ao estudo.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a paciente permitiu que suas informações médicas relacionadas ao estudo fossem verificadas, anotadas em fichas próprias para este estudo, analisadas e reportadas. Além disso, os resultados deste estudo serão divulgados, sejam eles favoráveis ou não, conforme necessário, para finalidades científicas. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), a participante tinha direito a tratamento e acompanhamento fornecidos pelo Centro Universitário Lusíada e pelos pesquisadores responsáveis, bem como indenizações legalmente estabelecidas.

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde (TABNET) - Estatísticas vitais - Mortalidade e nascidos vivos: óbitos maternos 2008 [Internet]. DATASUS. 2010 [citado 2010 jan 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvbr.def>.
2. DÍAZ MARTÍNEZ LA. The prognosis for children of mothers with preeclampsia. Part 1: short-term effects. Arch Argent Pediatr. 2011;109(5):423-8.
3. ORCY RB, PEDRINI R, PICCININI P, SCHROEDER S, MARTINS-COSTA SH, RAMOS JGL, EDISON C, CORLETA HE. Diagnóstico, fatores de risco e patogênese da pré-eclâmpsia / Diagnosis, risk factors and pathogenesis of preeclampsia. Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul.
4. JARVIE E, HAUGUEL-DE-MOUZON S, NELSON SM, SATTAR N, CATALANO PM, FREEMAN DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. Clin Sci (Lond). 2010;119(3):123-9.
5. BIANCO AT, SMILEN SW, DAVIS Y, LOPEZ S, LAPINSKI R, LOCKWOOD CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. Obstet Gynecol. 1998;91:97-102.
6. SIBAI B, DEKKER G, KUPFERMINEC M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005;365(9461):785-99.
7. ROBERTS JM, COOPER DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. Lancet. 2001;357(9249):32-6.
8. POURRAT O. Late prognosis after preeclampsia. Ann Fr Anesth Reanim. 2010;29(5):e155-60.
9. PECKS U, CASPERS R, SOSNOWSKY K, FREERKSEN N, MAASS N, HUPPERTZ B, RATH W. Determination of maternal and foetal serum lipid profile and placental oxidised low density lipoprotein accumulation in preeclampsia and normotensive pregnancies. Z Geburtshilfe Neonatol. 2012;216(5):220-5.
10. WALKER JJ. Pre-eclampsia. Lancet. 2000;356(9237):1260-5.

11. DUCKITT K, HARRINGTON D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
12. DULEY L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-7.
13. DUPUIS J, TARDIF JC, ROULEAU JL, RICCI J, ARNOLD M, LONN E, ROUX R, TITLE LM, AMYOT R, BONAFEDE N, WOO A, CANNON CP. Intensity of lipid lowering with statins and brachial artery vascular endothelium reactivity after acute coronary syndromes (from the BRAVER trial). *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1207-13.
14. WALLIS AB, SAFTLAS AF, HSIA J, ATRASH HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(5):521-6.
15. ACOG COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(1):67-75.
16. DEMIR B, DEMIR S, ATAMER Y, GUVEN S, ATAMER A, KOCYIGIT Y, HEKIMOGLU A, TOPRAK G. Serum levels of lipids, lipoproteins and paraoxonase activity in pre-eclampsia. *J Int Med Res*. 2011;39(4):1427-31.
17. UNVERDI S, CERİ M, UNVERDI H, YILMAZ R, AKCAY A, DURANAY M. Postpartum persistent proteinuria after preeclampsia: a single-center experience. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(3-4):91-5.
18. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Manual de Assistência ao Recém-Nascido. 1 ed. Brasília; 1994.
19. MASOURA S, KALOGIANNIDIS I, MARGIOULA-SIARKOU C, DIAMANTI E, PAPOULI M, DROSSOU-AGAKIDOU V, PRAPAS N, AGORASTOS T. Neonatal outcomes of late preterm deliveries with pre-eclampsia. *Minerva Ginecol*. 2012;64(2):109-15.
20. Gomes AS, Chaves AFL, Silva RB, Damasceno AKC, Franco RGFM, Oriá MOB. Análise dos níveis pressóricos em gestantes no diagnóstico precoce da síndrome hipertensiva gestacional. *Rev. Eletr. Enf. [Internet]*. 2013 out/dez;15(4):923-31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v15i4.19766>.
21. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
22. BIBILONI MDEL M, PONS A, TUR JA. Defining body fatness in adolescents: a proposal of the AFAD-A classification. *PLoS One*. 2013;8(2):e55849.