

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE VITÓRIA – EMESCAM

DAVID RODRIGO DE ABREU CUSTÓDIO
LORENA NUNES LOUREIRO
SORAIA DA ROCHA PEÇANHA

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM GESTANTES COM SÍNDROME
HIPERTENSIVA: AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA-C REATIVA**

Vitória

2009

DAVID RODRIGO DE ABREU CUSTÓDIO
LORENA NUNES LOUREIRO
SORAIA DA ROCHA PEÇANHA

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM GESTANTES COM SÍNDROME
HIPERTENSIVA: AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA-C REATIVA**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso
de Medicina da Escola Superior de Ciências
da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Orientadora: Dra. Célia Regina Trindade

Área: Obstetrícia

Departamento: Ginecologia e Obstetrícia

Vitória

2009


DAVID RODRIGO DE ABREU CUSTÓDIO
LORENA NUNES LOUREIRO
SORAIA DA ROCHA PEÇANHA

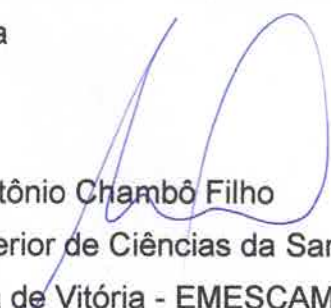
RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM GESTANTES COM SÍNDROME HIPERTENSIVA: AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA-C REATIVA

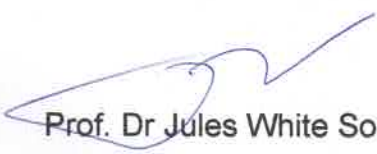
Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Aprovado em 05 de Dezembro de 2009

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof^a. Dra. Célia Regina Trindade
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Orientadora


Prof. Dr. Antônio Chambô Filho
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM


Prof. Dr Jules White Soares Sousa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Prof. Dr Márcio de Oliveira Almeida
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à orientadora Professora Dr^a. Célia Regina Trindade e ao Professor Dr. Antonio Chambô Filho pelo apoio e grande empenho.

Ao Dr. Álvaro Armando Carvalho de Moraes, Dr. Renato Lirio Morelato e Sra. Lúcia Fagrillo, por toda a ajuda dispensada.

Ao farmacêutico e bioquímico Wellington Brito de Azevedo, cujo subsídio foi fundamental para a conclusão desta pesquisa.

Agradecemos aos obstetras, residentes e funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória pelo apoio e incentivo demonstrado durante a realização desta pesquisa.

"O rio somente alcança seus objetivos porque aprendeu a superar obstáculos."

(Lenira Poli)

RESUMO

Objetivo: Avaliar o nível sérico de proteína-C reativa como marcador de resposta inflamatória sistêmica em gestantes com pré-eclâmpsia, em relação àquelas com gestação de risco habitual e com hipertensão arterial crônica.

Métodos: Estudo clínico prospectivo envolvendo 48 gestantes, a partir da vigésima oitava semana de gravidez, assistidas no Serviço de Obstetrícia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, divididas em 3 grupos: Pré-eclâmpsia (PE), Hipertensão Arterial Crônica (HAC) e Gestação de Risco Habitual (GRH). Avaliadas proteína C reativa (PCR), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), velocidade de hemossedimentação (VHS), contagem de leucócitos, bastões, hematócrito, hemoglobina, plaquetas e proteinúria. Análise descritiva dos dados e as variáveis quantitativas feita pela média e desvio padrão e a comparação entre as médias empregou Análise de variância, seguida de teste Post Hoc de Tukey. O teste não paramétrico Kruskal-Wallis foi utilizado para a variável PCR. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: A média de idade na HAC foi menor que nos grupos de PE e GRH. Não houve divergência nos valores de VHS, hematócritos, hemoglobina, plaquetas e bastões. Já o número de leucócitos foi maior na HAC e GRH, porém sem significância estatística. A PAS e PAD foi significativamente superior nas pacientes com PE e HAC. O valor de proteinúria foi maior na PE, que cursa, na maioria das vezes, com valor >300mg/24h. A média da PCR na PE e GRH foram semelhantes entre si e maiores que na HAC.

Conclusão: Não foi possível fazer uma relação entre os níveis séricos de proteína C reativa e a pré-eclâmpsia.

Descritores: Gravidez, pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, proteína C reativa.

ABREVIATURAS

PCR: Proteína-C reativa

SAM: Síndrome da aspiração meconial

SAR: Síndrome da angústia respiratória

HLA: Antígenos leucocitários de histocompatibilidade

SCMV: Santa Casa de Misericórdia de Vitória

PE: Pré-eclâmpsia

HAC: Hipertensão arterial crônica

GRH: Gestação de risco habitual

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

VHS: Velocidade de hemossedimentação

ANOVA: Análise de variância

SPSS 15: Social Package Statistical Science

NHBPEP: National High Blood Pressure education Program

HAC-PE: Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta

HGT: Hipertensão gestacional transitória

CID: Coagulação intravascular disseminada

HA: Hipertensão arterial

NK: Células natural killer

CR1: Complemento tipo 1

IL: Interleucinas

s-Flt-1: Tirosina quinase 1

A-II: Angiotensina II

NO: Óxido nítrico

SAF: Síndrome antifosfolípide

IPGs: Inositol-fosfoglican tipo P

ALT: Alanina aminotransferase

AST: Aspartato aminotransferase

LDH: Lactato desidrogenase

DP: Desvio padrão

PAS: Pressão arterial sistólica

PAD: Pressão arterial diastólica

FIGURA

Figura 1. Classificação das Síndromes Hipertensivas Gestacionais de acordo com o NHBPEP

19

TABELAS

Tabela 1: Comparação dos valores de Média e Desvio Padrão entre os grupos de pacientes com pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica e gestação de risco habitual

29

Tabela 2: Valores de significância entre proteína C reativa e Proteinúria em relação aos principais parâmetros pesquisados

31

GRÁFICOS

Gráfico 1: Comparação dos valores médios de Pressão arterial sistólica e Diastólica

30

Gráfico 2: Comparação dos valores médios do número de plaquetas

31

Gráfico 3: Comparação dos valores médios de proteína C reativa

32

Gráfico 4: Variações dos valores absolutos da Proteína C Reativa em pacientes com pré-eclâmpsia, Hipertensão Arterial crônica e Gestação de risco habitual

33

Gráfico 5: Comparação dos valores médios de Velocidade de Hemossedimentação

33

Gráfico 6: Variações dos valores absolutos da Velocidade de Hemossedimentação em pacientes com pré-eclâmpsia, Hipertensão Arterial crônica e Gestação de risco habitual

34

Gráfico 7: Comparação dos valores médios de Proteinúria entre os grupos de pacientes com Pré-eclâmpsia e Hipertensão arterial crônica

35

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
2.	OBJETIVO	12
3.	JUSTIFICATIVA.....	13
4.	METODOLOGIA	14
	4.1.AMOSTRAGEM E METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	16
5.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
	5.1.FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPSIA.....	20
6.	RESULTADOS.....	29
7.	DISCUSSÃO.....	36
8.	CONCLUSÃO.....	39
9.	REFERÊNCIAS.....	40
10.	ANEXOS.....	45
	10.1.TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	45

1. INTRODUÇÃO

Na fisiologia gestacional ocorre a invasão do endométrio pelo trofoblasto, caracterizada pela migração do citotrofoblasto extravilositário em direção às arteríolas espiraladas. Este processo é essencial para o sucesso da gravidez, pois permite a instalação do sistema de fluxo sanguíneo necessário às trocas materno-fetais, função placentária e o desenvolvimento do feto. ^{1,2,3}

A pré-eclâmpsia, desencadeada pela implantação inadequada do trofoblasto, é definida pelo aparecimento de hipertensão arterial e proteinúria após a vigésima semana de gestação, em mulheres previamente normotensas. Incide em 6-10% das gestações, principalmente nas primigestas. ^{1,2,4}

Entretanto, estudos têm demonstrado que 10% das mulheres com diagnóstico clínico e/ou manifestações histológicas de pré-eclâmpsia e 20% daquelas com eclâmpsia não apresentam proteinúria significativa. Assim, na ausência de proteinúria, a paciente deve ser considerada como portadora de pré-eclâmpsia quando a pressão arterial elevada acompanhar qualquer dos sinais e sintomas de doença grave, como alterações do sistema nervoso central, visão turva, escotomas, cefaléia intensa, dor abdominal no quadrante superior direito ou região epigástrica, náuseas, vômitos, evidências clínicas ou laboratoriais de disfunção hepática ou renal ou distúrbio de coagulação. ⁵

Estas alterações são resultado de uma relação imunológica inadequada entre a gestante e o tecido trofoblástico que determina uma reação inflamatória no leito de inserção placentária. Esse processo resulta em hipóxia tecidual, produção elevada de substâncias vasoativas, lesão da célula do endotélio vascular, resposta inflamatória que cursa com aumento do nível sérico da proteína-C reativa (PCR). ^{1,2}

Essa resposta inflamatória é sistêmica, exacerbada e progressiva. Cursa com ativação de neutrófilos, elevação de endotelinas, vasoespasmo, lesão do endotélio vascular, perda de proteína, disfunção hepática e renal, depósito fibrinóide em diversos órgãos e distúrbios de coagulação. ⁶

A pré-eclâmpsia cursa, ainda, com graves repercussões fetais onde a morbiletalidade perinatal varia de 5 a 20% dos casos.^{2,3} Predominam o crescimento fetal restrito, prematuridade, síndrome da aspiração meconial (SAM), síndrome da angústia respiratória (SAR), hipóxia e mortalidade perinatal. Sua resolução exige interrupção da gravidez, quase sempre independente da maturidade fetal. ^{7,8}

A etiologia e fisiopatologia ainda superficialmente conhecidas da pré-eclâmpsia, suas graves complicações clínicas maternas e fetais e a elevada freqüência com que ocorre, conferem relevância ao estudo da síndrome hipertensiva gestacional. ^{2,9,10}

A importância clínica da pré-eclâmpsia e sua estreita relação com a resposta inflamatória sistêmica, valoriza as investigações do nível sérico de PCR e sua relação com a gravidade da pré-eclâmpsia, quando comparada a gestações de risco habitual. ¹

2. OBJETIVO

Avaliar o nível sérico de proteína-C reativa como marcador de resposta inflamatória sistêmica em gestantes com pré-eclâmpsia, em relação àquelas com gravidez de risco habitual e com hipertensão arterial crônica.

3. JUSTIFICATIVA

As síndromes hipertensivas durante o ciclo gravídico-puerperal têm elevada taxa de morbidade e mortalidade materna e perinatal. Destacam-se as complicações neurológicas, cardiovasculares, renais e hemorrágicas maternas e prematuridade e óbito fetal.^{11,12}

As alterações clínicas mais severas ocorrem na pré-eclâmpsia, que tem sua fisiopatologia baseada na resposta inflamatória sistêmica exacerbada. O processo é iniciado quando da nidação, onde a incompatibilidade tecidual gestante-embrião mediada por leucócitos de histocompatibilidade (HLA) determina reação inflamatória progressiva e de comprometimento sistêmico, que culmina com as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia.^{2,13}

O conhecimento da fisiopatologia da pré-eclâmpsia é, ainda, superficial. A busca por marcadores de predição, diagnóstico e avaliação de gravidade da pré-eclâmpsia é rotineira na literatura médica. Uma das áreas de interesse está na avaliação dos indicadores e medidores da resposta inflamatória na pré-eclâmpsia.

A proteína-C reativa é sintetizada no fígado e está presente em baixas concentrações nas gestações normais. É um marcador confiável, de baixo custo, disponível na rede pública de saúde. Nos quadros agudos de infecções, processos inflamatórios ou destruição tecidual, a PCR se eleva rapidamente, sendo considerada um marcador sensível da resposta inflamatória endotelial.^{1,8}

4. METODOLOGIA

A pesquisa da PCR na resposta inflamatória em gestante com pré-eclâmpsia foi realizada em grávidas voluntárias, a partir da vigésima oitava semana de gravidez, assistidas no ambulatório e na enfermaria do Serviço de Obstetrícia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV).

Todas as gestantes voluntárias assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme o anexo 1.

Foram formados 3 grupos de pacientes assim distribuídas:

- Grupo 1: composto por pacientes com Pré-Eclâmpsia (PE);
- Grupo 2: constituído por gestantes com Hipertensão Arterial Crônica (HAC);
- Grupo 3 ou grupo controle: formado por pacientes com gestação fisiológica, denominada gravidez de risco habitual (GRH).

Foram excluídas da pesquisa: grávidas em idade gestacional inferior a 28 semanas, quadro clínico ou laboratorial sugestivo de infecção, em uso de antibióticos ou corticóides, com rotura prematura de membranas amnióticas, gestação gemelar, diabetes, doença auto-imune ou portadora do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Foram colhidas as seguintes informações: data, iniciais do nome, número do prontuário médico hospitalar, idade, paridade, história clínica e obstétrica, idade gestacional, quadro clínico e complicações da gravidez atual.

Para afastar infecções, outras inflamações e fazer diagnóstico diferencial entre HAC e PE foram realizados: exame físico, pesquisa de velocidade de

hemossedimentação (VHS), contagem de leucócitos e bastões, hematócrito, hemoglobina, plaquetas e proteinúria.

Também foram investigados hábitos como tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. A resposta inflamatória foi pesquisada através da dosagem de proteína-C reativa e velocidade de hemossedimentação.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de análises clínicas da SCMV, conforme as normas informadas pela responsável técnica em documento original anexo e assim resumidas: 1) coleta executada por profissionais habilitados, utilizando equipamentos de EPI de acordo com as normas de biossegurança; 2) amostras devidamente identificadas e mantidas em temperatura adequada até o final do processo de análise; 3) todos os procedimentos laboratoriais seguem os padrões técnicos e os resultados garantidos com Controle Interno e Externo de Qualidade; 4) após análise as amostras foram descontaminadas em autoclave e descartadas em vasilhame apropriado juntamente com o lixo hospitalar.

A PE tem por base uma resposta inflamatória desencadeada pela reação materna ao enxerto placentário. Assim, buscamos com esta pesquisa verificar a relação entre a PE e a resposta inflamatória sistêmica utilizando exames laboratoriais simples, de baixo custo e acessíveis na rede pública. O resultado foi comparado com gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica e com gravidez de risco habitual.

4.1. AMOSTRAGEM E METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Para uma margem de erro de 5%, prevalência de pré-eclâmpsia de 10%, nível de confiança de 95% e poder do teste de 80% foi calculada, utilizando o programa Epi-Info Versão 6, uma amostra de 16 pacientes para cada um dos três grupos (PE, HAC, GRH).

Foi realizada uma análise descritiva dos dados e as variáveis quantitativas analisadas através de média e desvio padrão. A comparação entre as médias foi realizada através de Análise de variância (Anova) seguida de teste Post Hoc de Tukey, além do teste não paramétrico Kruskal-Wallis, que foi utilizado para a variável PCR. Para comparar a relação entre as variáveis nos grupos foi realizada através de correlação não paramétrica de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%. O Pacote estatístico SPSS 15 – Social Package Statistical Science – foi utilizado nesta análise.¹⁴

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A hipertensão arterial durante a gravidez contribui de forma importante para a elevação da morbidade e mortalidade materna e fetal.^{4,15,16,17,18,19,20}

É definida como pressão arterial igual ou maior que 140mmHg na sístole e/ou 90 mmHg na diástole; sendo necessário confirmar em duas ou mais medições com intervalo mínimo de quatro a seis horas.^{4,21,22,23,24}

É classificada, segundo o National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), em pré-eclâmpsia (PE), hipertensão arterial crônica (HAC), hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta (HAC-PE) e hipertensão gestacional transitória (HGT). (Figura 1).^{7,25,26,27}

A pré-eclâmpsia é uma enfermidade exclusiva da gravidez humana e pode acometer gravemente múltiplos órgãos. Ocorre em 6% a 10% das gestações, se considerada a população geral. Sua prevalência em nulíparas é 6% a 17%, enquanto em múltiparas acomete 2% a 4%, principalmente aquelas que engravidam de novos parceiros. Caracteriza-se pelo aumento da pressão arterial associada à proteinúria, após a vigésima semana de gestação, e que normaliza os níveis pressóricos até doze semanas após o parto.^{7, 25,26,28,29,30}

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da PE são: primigestas jovens, gravidez após 40 anos de idade, PE em gestação anterior, aumento da massa trofoblástica (gestações múltiplas e doença trofoblástica gestacional), lúpus, história familiar de hipertensão arterial, obesidade, diabetes e isoimunização.^{2,17}

A PE está associada, frequentemente, a alterações sistêmicas maternas como insuficiência renal, hepática, cardíaca e/ou respiratória; distúrbios neurológicos como

torpor e convulsão; alterações da coagulação com plaquetopenia, consumo de fibrinogênio e coagulação intravascular disseminada (CID); podendo evoluir para o óbito.^{13,31} O feto pode sofrer, principalmente, por insuficiência placentária, restrição do crescimento, anóxia, descolamento placentário, parto prematuro e óbito.^{7,13,30,31,32}

A hipertensão arterial crônica caracteriza-se pela história de hipertensão arterial (HA) antecedendo a gestação ou que tenha sido diagnosticada antes de 20 semanas de gravidez ou ainda, que mantenha nível pressórico elevado após a 12ª semana de puerpério.^{22,26,33}

Hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia sobreposta apresenta agravamento da hipertensão associado a proteinúria ou outros sinais e sintomas de PE como trombocitopenia e elevação de enzimas hepáticas, após vinte semanas de gravidez.^{21,25,26}

A hipertensão gestacional transitória se instala também após 20 semanas de gravidez, cursa com hipertensão arterial leve, sem proteinúria, sem comprometimento de função renal e/ou hepática ou distúrbio de coagulação; e sem necessidade de tratamento anti-hipertensivo.^{15,30}

Figura 1. Classificação das Síndromes Hipertensivas Gestacionais de acordo com o NHBPEP ^{2, 26, 27,28,33}

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
Hipertensão Arterial Crônica	A hipertensão arterial está presente antes da gestação ou se manifesta até a vigésima semana de gravidez. No caso de não estarem disponíveis estas informações do início da gravidez, considera-se hipertensão arterial crônica aquela que persiste após doze semanas de puerpério.
Pré-Eclâmpsia	A hipertensão arterial, acompanhada de proteinúria $\geq 300\text{mg/L}$ em urina de 24h, incide após a vigésima semana de gestação e volta aos níveis normais até 12 semanas de puerpério. Também deve ser considerada a pré-eclâmpsia quando ocorre a hipertensão arterial sem proteinúria, mas acompanhada de cefaléia, distúrbio visual, dor abdominal, plaquetopenia, elevação de enzimas hepáticas e hiperuricemia. Devem ser excluídas nesta classificação as gestações com mola hidatiforme e hidropsia.
Pré-Eclâmpsia Sobreposta a Hipertensão Arterial Crônica	É caracterizada pela hipertensão arterial crônica que apresenta proteinúria após a vigésima semana de gestação, geralmente acompanhada de aumento dos níveis pressóricos, trombocitopenia e elevação de enzimas hepáticas.
Hipertensão Gestacional Transitória	Hipertensão arterial que incide após a vigésima semana de gravidez e normaliza-se no puerpério.

5.1. FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A etiopatogenia da PE ainda é pouco esclarecida.³⁴ De origem multifatorial, acredita-se que a pré-eclâmpسيا / eclâmpسيا seja resultado da interação de fatores intrínsecos da placenta com os maternos, incluindo determinantes genéticos e constitucionais. Necessita aprofundar, principalmente, os conhecimentos de genética, fisiologia de células trofoblásticas e resposta imune a antígenos de histocompatibilidade.^{35,36}

A alteração mais precocemente identificável localiza-se na placenta, caracterizada por uma associação de migração e invasão deficientes do trofoblasto nas arteríolas espiraladas que resulta numa vasodilatação insuficiente e perfusão placentária inadequada.^{3,23,37}

O maior risco de pré-eclâmpسيا em nulíparas e em múltiparas com um novo parceiro sugere participação do sistema imune em sua etiologia. É freqüente, também, na gestação molar e na gemelaridade, nas quais o tecido trofoblástico é abundante, reforçando o papel fundamental da placenta na resposta imunológica alterada.^{36,38}

A resposta imunológica materna durante a gravidez é modulada com o objetivo de adequar sua reação diante da incompatibilidade entre o tecido materno e o fetal e permitir a evolução da gravidez. As células embrionárias que se fixam ao útero para formar a placenta, exercem uma atividade supressora sobre a resposta materna diante da incompatibilidade tecidual. Caso esta supressão não seja adequada, o corpo materno produzirá uma resposta imune baseada em antígeno leucocitário de histocompatibilidade (HLA), desencadeando um processo que poderá resultar em pré-eclâmpسيا.^{3,13}

A resposta inflamatória relacionada à histocompatibilidade inicia-se já na nidação. Um processo progressivo está associado a uma invasão trofoblástica deficiente que pode levar a hipóxia tissular e produção aumentada de peróxido lipídico no tecido placentário. Nesse momento as condições para a PE estão instaladas. Progride um processo inflamatório sistêmico com lesão endotelial com elevação das endotelinas, aumento da agregação plaquetária e depósito fibrinóide em placenta e órgãos maternos.^{2,13}

Uma gravidez normal representa um estado relativamente imunomodulado. A aceitação dos tecidos fetais se deve em parte à supressão da citotoxicidade celular e menor atividade das células natural killer (NK) periféricas.³⁹

Em estudos recentes foi demonstrado modulação da atividade das células NK durante a gestação normal, com a função de reconhecer e atuar sobre antígenos de histocompatibilidade. Em contrapartida, há aumento do número de receptores inibidores nas células NK no tecido decidual a fim de reduzir sua atividade imunológica.³

Quando essa modulação é comprometida inicia-se uma relação imunológica útero placentária anômala, com progressiva reação inflamatória local e sistêmica, o que resulta em graus variados de agressão endotelial, proteinúria, hipertensão arterial, disfunção hepática e renal, edema, distúrbio de coagulação e convulsão, podendo chegar ao óbito.^{13,40}

Na gravidez normal há estímulo da função de granulócitos, monócitos e linfócitos mas, na pré-eclâmpsia esta atividade está exacerbada, caracterizada laboratorialmente pela elevação destes marcadores, relacionando novamente a importância do processo inflamatório na patogenia da doença.^{1,41}

A patogênese da pré-eclâmpsia tem sido relacionada, ainda, com o estresse oxidativo.^{42,43} Durante gestação não complicada, ocorre aumento fisiológico progressivo dos níveis de lipoproteínas e produtos da peroxidação lipídica, bem como de ânions superóxido e peroxinitrito. A deficiência de arginina, que ocorre na PE, favorece a produção de superóxido e peroxinitrito, que pode levar a liberação de fatores humorais na circulação materna, promovendo vasoconstrição generalizada, ativando pró-coagulantes e colaborando para a formação de microtrombos, além do que o aumento de superóxido e peroxinitrito contribui para o estresse oxidativo e estresse nitrogenado.^{3,6} Nessa situação ocorrem danos às membranas celulares, organelas e conteúdo nuclear. Além disso, antioxidantes endógenos estão diminuídos em pacientes com PE, incluindo os sistemas superóxido dismutase, glutatona e tireodoxina, que leva aos danos endoteliais e ao desenvolvimento da doença.³⁸

Para a progressão de uma gestação normal também é necessário um balanço entre mediadores inflamatórios decíduais (Th1, Linfócito T auxiliar do tipo um, e Th2, Linfócito T auxiliar do tipo dois). Se há predomínio da resposta Th1 ocorre aumento da atividade citotóxica e, com isso, o surgimento de algumas doenças durante a gestação como a pré-eclâmpsia.^{3,44}

Os complexos imunes progressivamente formados na PE produzem importante lesão endotelial sistêmica. O clearance de complexos imunes é feito pela ativação do receptor eritrocitário do complemento tipo 1 (CR1), que tem a função de fixar esses complexos e destiná-los ao sistema macrofágico hepático e esplênico. Tem sido demonstrada redução na expressão de CR1 eritrocitário na pré-eclâmpsia.

As interleucinas (IL) são proteínas naturais fundamentais no sistema imunológico humano que atuam na expressão de receptores. Na pré-eclâmpsia há alteração de algumas interleucinas, principalmente redução de IL6 e IL8 e o aumento da IL10. ⁴⁶

Outro fator importante na fisiopatologia da PE é a angiogênese. ⁴⁷ Na fisiologia gestacional a angiogênese é fundamental no processo de placentação. Alterações no balanço entre fatores pró-angiogênicos (fator de crescimento de fibroblastos-FGF-2, de crescimento endotelial vascular-VEGF e o fator de crescimento placentário-PIGF) e os antiangiogênicos (endoglinas, tirosina quinase 1 (sFit-1) e endostatinas) também estão envolvidas na patogênese da PE. ^{38,48}

Renina, angiotensinogênio, angiotensina II (A-II) e aldosterona estão aumentados no sangue periférico na gestação normal. Na PE a atividade plasmática da renina e da aldosterona estão suprimidas, com elevação relativa dos níveis de aldosterona em relação à renina. Ocorre ainda maior sensibilidade adrenal a A-II, que repercute com estímulo à produção de óxido nítrico (NO) e peroxinitrito por células endoteliais e contribui para a disfunção endotelial e o estresse oxidativo. ^{38,45,49}

O dano endotelial determina, ainda, vasoespasmo com elevação da resistência periférica, alteração na permeabilidade capilar e ativação do sistema de coagulação, tendo como consequência imediata o aparecimento da hipertensão arterial com redução da perfusão e da oxigenação tissular. ^{3,45}

A lesão endotelial com elevação das endotelinas, o aumento da agregação plaquetária e o depósito fibrinoide em diversos órgãos são componentes de um processo inflamatório sistêmico típico. ^{1,45} Distúrbio de coagulação pode ocorrer por mecanismo complexo baseado na lesão endotelial capilar e na deposição de plaquetas com objetivo de tamponamento. A deposição progressiva de plaquetas no

endotélio lesado progride com hemólise, elevação de desidrogenase láctica e de bilirrubina principalmente indireta, consumo de plaquetas e de fibrinogênio com relação direta com a gravidade da doença.^{1,3,6}

A Proteína-C Reativa, encontrada em baixas concentrações no soro de indivíduos saudáveis, é um indicador importante e sensível de inflamação e vem sendo investigada como um efetivo marcador da pré-eclâmpsia. Seu valor de referência no soro, 6 mg/L, eleva-se nos processos inflamatórios tanto de natureza infecciosa quanto não infecciosa. O aumento desse marcador pode ter valor prognóstico na pré-eclâmpsia¹. Com vida média de 5-7 horas, os valores da PCR caem a níveis de referência mais precocemente que outras proteínas de fase inflamatória aguda, sendo por isso um indicador muito sensível do processo inflamatório.^{1,3}

Alguns estudos comparativos mostram se tratar do marcador mais sensível na detecção da resposta inflamatória endotelial, quando relacionado com amiloide A, interleucina 6, Apoproteínas A e B e homocisteína.^{1,45} Outros demonstram aumento da concentração da PCR, já no primeiro trimestre gestacional, em mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia. Isso aponta para a presença de resposta inflamatória crônica antes das manifestações clínicas da pré-eclâmpsia.¹

Um aspecto importante, observado em estudos recentes, é a nítida correlação entre os níveis da PCR com o aumento da gravidade da pré-eclâmpsia, representado pela elevação da pressão arterial média e/ou da proteinúria, o que leva a pensar que o agravamento da doença pode estar relacionado com a exacerbação da resposta inflamatória ou extensão da lesão endotelial. Cabral, e colaboradores, acredita que a PCR plasmática superior a 6,0 mg/L pode ter valor diagnóstico e prognóstico na PE.

Estas constatações reforçam a teoria inflamatória proposta atualmente para a PE, falando a seu favor o fato de poder cursar com CID, uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação difusa da coagulação intravascular que leva a formação e deposição de fibrina na microvasculatura. Há uma relação direta entre inflamação e coagulação, de modo que a reação inflamatória ativa a coagulação sanguínea por promover a expressão de fator tissular no espaço intravascular e de moléculas de adesão de leucócitos na parede vascular, além de diminuir a atividade fibrinolítica e a função da via anticoagulante da proteína C. ^{11,45}

A PE pode estar associada a vários agravos e doenças e cursar com deposição de fibrina, vasoespasmo e conseqüente comprometimento da irrigação sanguínea de diversos órgãos, alterações metabólicas e hemodinâmicas. Pode complicar com deslocamento prematuro de placenta, hemorragia cerebral, insuficiência cardíaca, falência hepática e renal e distúrbio de coagulação. ^{2, 26,50}

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune que pode estar associada a complicações maiores da PE como: infarto cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda, cegueira monocular transitória. ³⁹

A PE pode apresentar certo grau de resistência insulínica.⁴ O inositol-fosfoglican tipo P (IPGs), um segundo mensageiro da ação da insulina, pode chegar a valores 30 vezes mais elevados na PE que nas grávidas de grupo controle. A dosagem de IPGs urinário tem sido considerada para predição de PE. ³⁸

As principais complicações fetais da PE são: redução do suprimento de oxigênio e nutrientes, restrição de crescimento, baixo peso ao nascer, maior risco de desenvolver doenças pulmonares agudas e crônicas, prematuridade, óbito; além de risco aumentado para hipertensão arterial e dislipidemia precoce na fase adulta. ^{23,51}

O diagnóstico de PE se baseia na instalação de hipertensão arterial e proteinúria significativa (igual ou maior que 300 mg/24h ou 1+ em fita), a partir da vigésima semana de gestação. O nível da proteinúria tem relação direta com a gravidade da pré-eclâmpsia.^{23,27,52,53,54}

Ocorre hemoconcentração, secundária ao progressivo edema da PE e, se houver hemólise, o hematócrito pode sofrer redução.²²

Níveis elevados ou crescentes de alanina e aspartato aminotransferase (ALT e AST) informam disfunção hepática compatível com a severidade da doença.²²

Concentração de ácido úrico está freqüentemente elevado na pré-eclâmpsia.^{2,55} Alto nível de creatinina sérica tem relação direta com a gravidade da doença.^{22,23,56} A coagulação, avaliada pelo tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e concentração de fibrinogênio geralmente são normais, se não houver trombocitopenia ou disfunção hepática, e, portanto, não precisam ser monitorados rotineiramente.²²

O consumo de plaquetas provocado pela lesão do endotélio vascular pode provocar trombocitopenia, um importante parâmetro para avaliar a gravidade da doença. Lactato desidrogenase (LDH) é resultado da hemólise microangiopática e seus valores muito elevados estão relacionados com a presença de síndrome HELLP (hemólise, testes de função hepática elevados, baixa de plaquetas).^{2,57}

O tratamento, dos quadros hipertensivos graves, pode incluir fármacos anti-hipertensivos para controlar a hipertensão arterial, reduzir o risco de um evento vascular cerebral materno, e melhorar a perfusão útero-placentária.⁵ A hidralazina e a metildopa são as drogas comumente indicadas como anti-hipertensivos durante a

gestação por promover o relaxamento do músculo liso das arteríolas periféricas e a redução da resistência vascular.⁵¹

Terapia anticonvulsivante é geralmente iniciada antes de cesariana ou durante o trabalho de parto e deve ser mantida por 24-48 horas após o parto, conforme a gravidade da pré-eclâmpsia, ou 24 horas após o último episódio de convulsão. O sulfato de magnésio é a droga de escolha para a prevenção da eclâmpsia e de sua recorrência.^{2,58} Seu mecanismo de ação inclui vasodilatação da vasculatura cerebral, inibição da agregação plaquetária, proteção das células endoteliais dos danos causados pelos radicais livres, prevenção da entrada de íons cálcio nas células isquêmicas, redução da liberação de acetilcolina nas placas motoras terminais na junção neuromuscular e antagonismo competitivo para o glutamato N-metil-D-aspartato, que é epileptogênico.^{22,54}

O sulfato de magnésio é contra-indicado em mulheres com miastenia grave, pois pode precipitar uma grave crise miastênica. O uso concomitante com bloqueadores dos canais de cálcio pode resultar em hipotensão severa por potencialização de ação direta e indireta sobre a bomba de canal de cálcio.⁵⁸ A toxicidade do Sulfato de Magnésio está relacionada com sua concentração sérica, sendo evidenciada por perda de reflexos profundos (8 a 12 mEq/L), paralisia respiratória (10 a 15 mEq/L), e parada cardíaca (20 a 30 mEq/L). Como antídoto é preconizado o gluconato de cálcio na dose de 1g intravenoso, administrado durante 5 a 10 minutos.^{22,27,58}

Restrição de sódio e diuréticos não têm papel na terapia de rotina. Atividade física restrita pode baixar a pressão arterial, embora a sua eficácia para melhorar o resultado perinatal não foi comprovada.²²

A PE é uma doença cuja resolução exige a interrupção da gravidez. Quando no termo, deve ser antecipado o parto. Em idade gestacional for inferior a 34 semanas a conduta expectante pode ser adotada quando o quadro hipertensivo, as complicações sistêmicas e a vitalidade fetal não estiverem muito comprometidos.²

A decisão de antecipar o parto não impõe cesariana imediata. Se não houver outras contra-indicações e desde que o colo uterino esteja favorável (índice de Bishop maior que 6), pode ser induzido parto por vaginal. Gestantes com PE leve e feto prematuro permitem conduta expectante, principalmente com o objetivo da maturidade fetal.^{22,59,60,61}

Não existem formas de prevenção primária da PE, porém, a evolução para formas graves talvez possa ser evitável, se for possível identificar fatores de risco e indicadores de gravidade no acompanhamento pré-natal.³³

6. RESULTADOS

A análise estatística comparou os dados entre os grupos com pré-eclâmpsia (PE), hipertensão arterial crônica (HAC) e gestação de risco habitual (GRH).

Foram avaliados em relação ao número de gestações, partos e abortos, valores de pressão arterial sistólica e diastólica, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucócitos e bastões, além de Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Proteína C Reativa (PCR) e proteinúria medida em urina de 24h, cujos respectivos valores de média e desvio padrão encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Comparação dos valores de Média e Desvio Padrão da Idade entre os grupos de pacientes com pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica e gestação de risco habitual

Variáveis	PE		HAC		GRH		Significância
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade	25,4	5,9	31,2	5,4	27,1	6,8	0,03
N.º Gestações	1,8	1	2,8	1,5	3	1,7	0,05
N.º Partos	0,8	1	1,5	1,5	1,6	1,5	0,15
N.º abortos	0,1	0,3	0,3	0,6	0,4	0,5	0,15
PAS	160	10,3	152,5	9,3	108,8	8,1	0,00
PAD	100,6	7,7	96,9	7	71,3	7,2	0,00
Hematócrito	32,8	3,2	33,2	3,6	33,9	3,2	0,65
Hemoglobina	10,8	1,1	10,9	1	11,2	1,4	0,70
Plaquetas	199.000	80.000	232.000	56.000	203.000	41.000	0,26
Leucócitos	9.249	3.122	11.411	1.197	11.277	3.691	0,07
Bastões	2,3	1	2,4	1,7	2,6	1,8	0,85
VHS	61,9	22,2	52,6	18,3	50,8	21,7	0,28
PCR	33,2	26,7	14,6	21	32,1	38	0,05
Proteinúria	1.636	1.799	132	40			0,00

DP: Desvio Padrão

PE: Pré-eclâmpsia

HAC: Hipertensão arterial crônica

GRH: Gestação de risco habitual

PAS: Pressão arterial sistólica

PAD: Pressão arterial diastólica

VHS: Velocidade de hemossedimentação

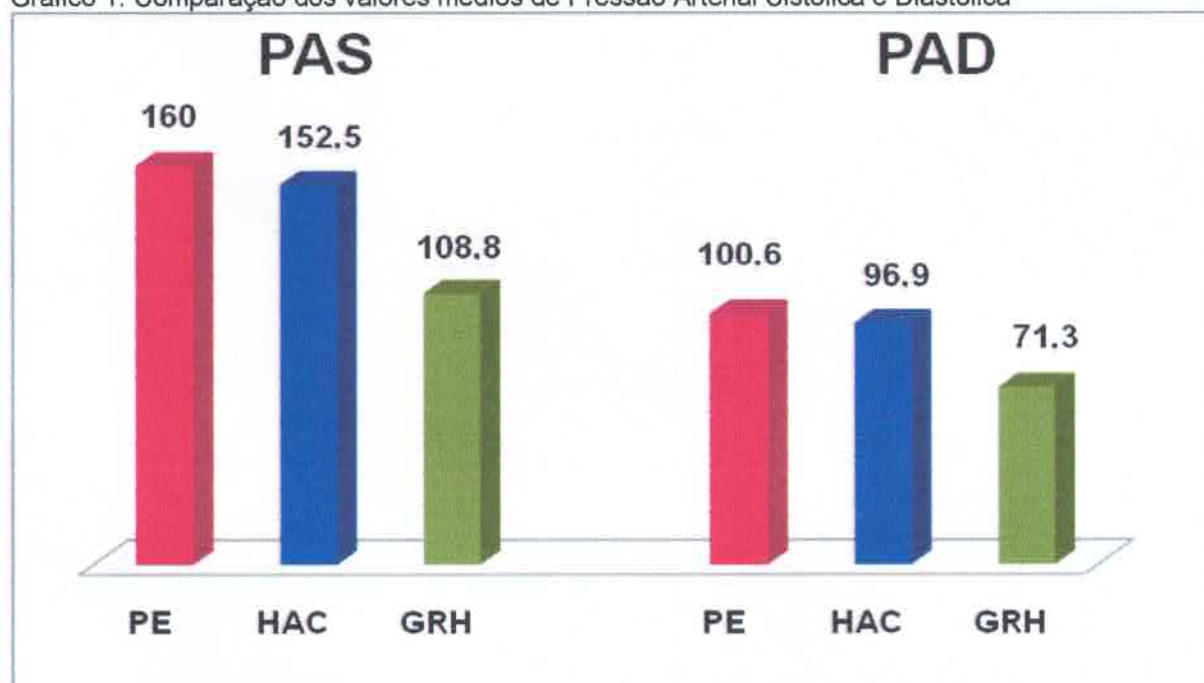
PCR: Proteína C reativa

A análise da tabela 1 mostra que a média de idade das pacientes com PE foi semelhante à das pacientes com gestação de risco habitual, e ambas diferentes do grupo com hipertensão arterial crônica ($p= 0,03$).

A média de gestações foi maior nas hipertensas crônicas, em relação aos outros dois grupos. Esse dado está de acordo com a literatura que relata maior prevalência de pré-eclâmpsia em primigestas. Mesma conclusão foi encontrada no número de partos. Não houve diferença significativa quanto ao número de abortos entre os grupos analisados.

Analisando a tabela 1 podemos ver que a comparação dos resultados laboratoriais entre os três grupos não mostrou divergência nos valores médios de hematócritos, hemoglobina e bastões. A média de leucócitos foi maior na HAC e GRH mas, sem significância ($p= 0,07$).

Gráfico 1: Comparação dos valores médios de Pressão Arterial Sistólica e Diastólica



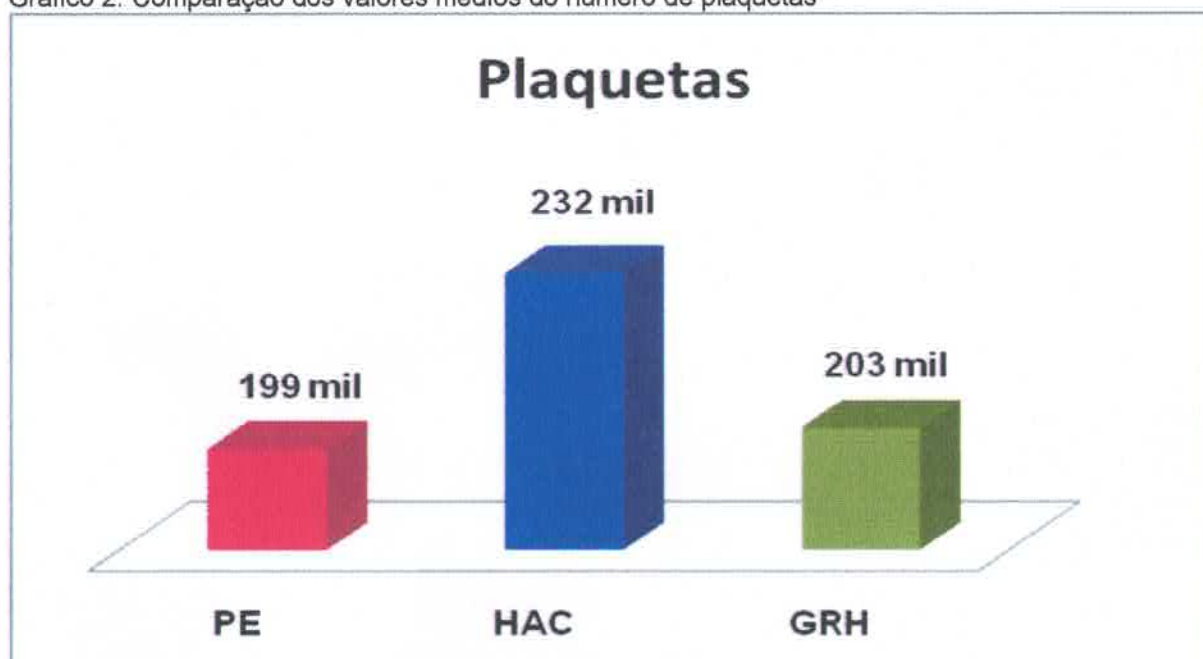
PAS: Pressão arterial sistólica
PAD: Pressão arterial diastólica
PE: Pré-eclâmpsia
HAC: Hipertensão arterial crônica
GRH: Gestação de risco habitual

De acordo com o esperado, as médias das PAS e PAD nos grupos com PE e HAC foram semelhantes entre si e significativamente superiores em relação às gestantes

de risco habitual. Os valores de desvio padrão foram baixos, o que mostra resultados homogêneos dentro de cada grupo, conforme observamos na Tabela 1 e no Gráfico 1.

O número de plaquetas ficou dentro dos limites de normalidade, com valores maiores na HAC. Não variou de forma significativa entre os grupos (Gráfico 2).

Gráfico 2: Comparação dos valores médios do número de plaquetas



PE: Pré-eclâmpsia

HAC: Hipertensão arterial crônica

GRH: Gestação de risco habitual

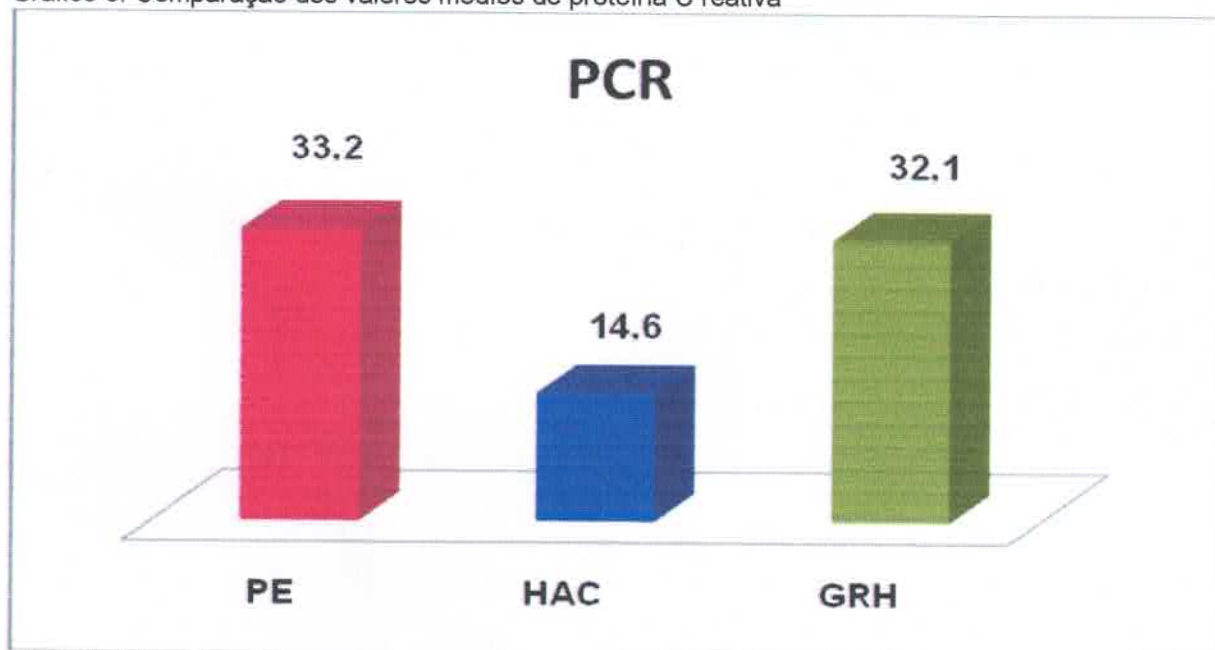
Tabela 2: Valores de significância entre proteína C reativa e Proteinúria em relação aos principais parâmetros pesquisados

Variáveis	Proteína C Reativa	Proteinúria
Pressão arterial sistólica	0,50	0,16
Pressão arterial Diastólica	0,63	0,75
Proteinúria	0,72	-
Proteína C Reativa	-	0,72
Velocidade de Hemossedimentação	0,78	0,47
Número plaquetas	0,83	0,18

Na Tabela 2 pode ser observado que não houve relação significativa entre a PCR e a proteinúria e os principais parâmetros estudados e consagrados marcadores de pré-eclâmpsia como os níveis pressóricos e a proteinúria.

O Gráfico 3 mostra que a média da PCR nos grupos com PE e GRH foram semelhantes e significativamente maiores que no grupo de HAC ($p= 0,05$). É importante observar que, em nenhum dos grupos avaliados a média da PCR esteve dentro dos valores de referência (< 6).

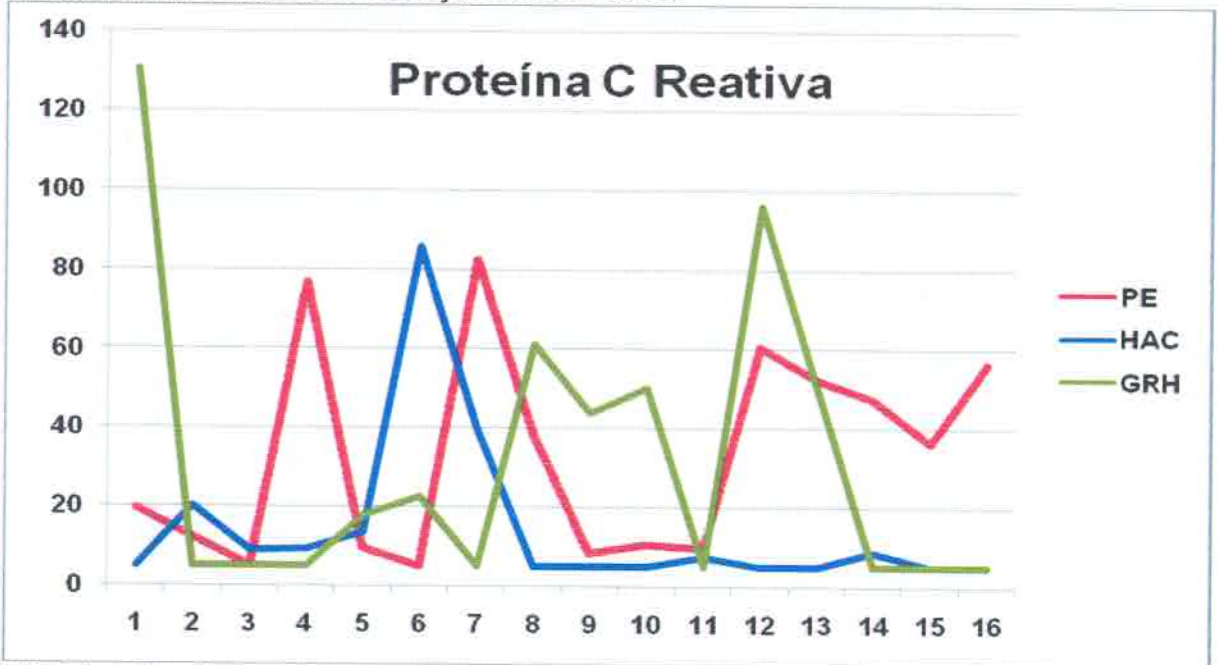
Gráfico 3: Comparação dos valores médios de proteína C reativa



PCR: Proteína C reativa
PE: Pré-eclâmpsia
HAC: Hipertensão arterial crônica
GRH: Gestação de risco habitual

Pode ser observado no Gráfico 4 um possível viés determinado por quatro voluntárias do grupo de gestação de risco habitual que apresentavam proteína C reativa elevada, o que alterou a média de modo significativo. Não encontramos justificativa para esses valores na anamnese, nos sinais clínicos ou laboratoriais.

Gráfico 4: Variações dos valores absolutos da Proteína C Reativa em pacientes com pré-eclâmpsia, Hipertensão Arterial crônica e Gestação de risco habitual

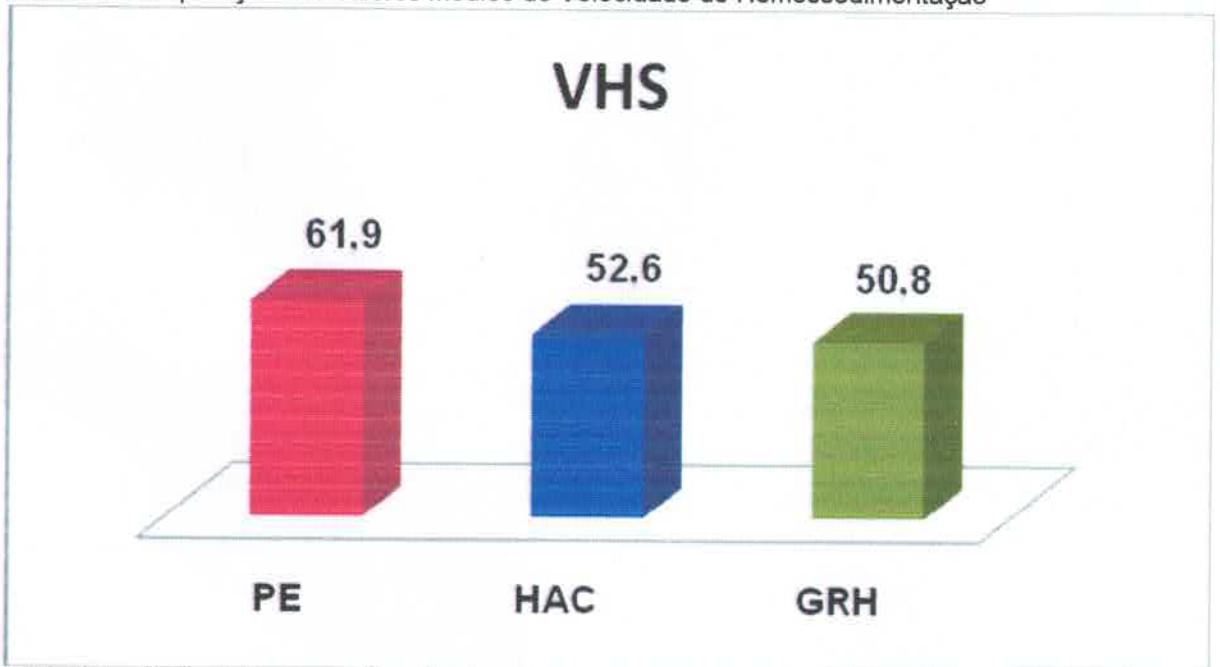


PE: Pré-eclâmpsia

HAC: Hipertensão arterial crônica

GRH: Gestação de risco habitual

Gráfico 5: Comparação dos valores médios de Velocidade de Hemossedimentação



VHS: Velocidade de hemossedimentação

PE: Pré-eclâmpsia

HAC: Hipertensão arterial crônica

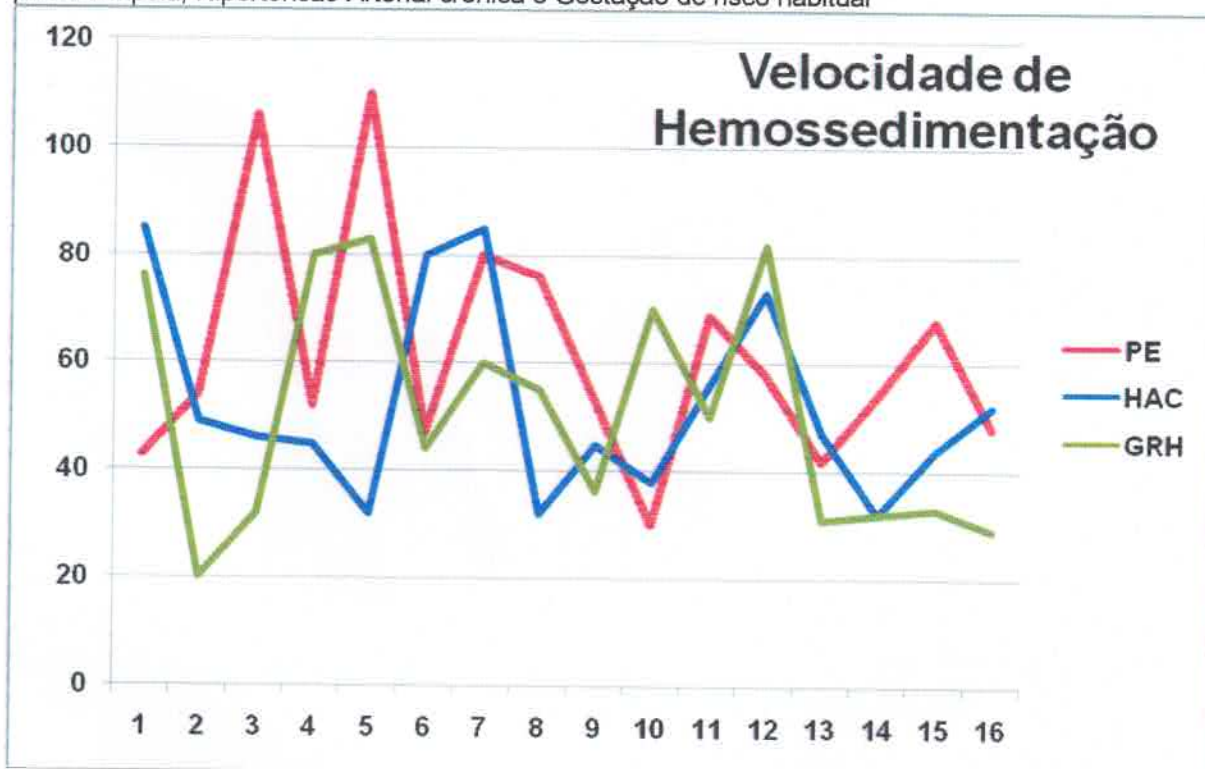
GRH: Gestação de risco habitual

No Gráfico 5 acima observamos uma pequena variação no valor médio da VHS entre os grupos, mas sem qualquer significado estatístico.

Vale ressaltar que em nenhum dos grupos os valores de VHS estiveram dentro dos limites de normalidade (< 20mm), conforme mostra o Gráfico 6.

Assim como a proteína C reativa, a velocidade de hemossedimentação, distribuída no Gráfico 6, também mostrou grandes variações, não permitindo uma conclusão de significância nas comparações entre grupos.

Gráfico 6: Variações dos valores absolutos da Velocidade de Hemossedimentação em pacientes com pré-eclâmpsia, Hipertensão Arterial crônica e Gestação de risco habitual

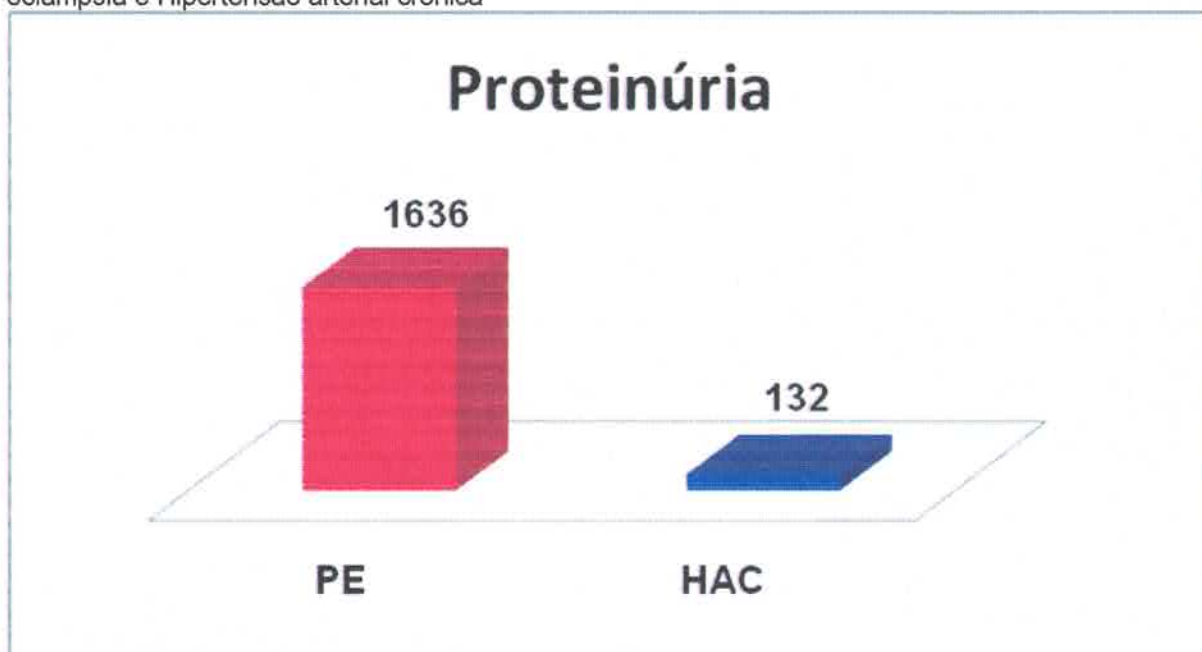


PE: Pré-eclâmpsia

HAC: Hipertensão arterial crônica

GRH: Gestação de risco habitual

Gráfico 7: Comparação dos valores médios de Proteinúria entre os grupos de pacientes com Pré-eclâmpsia e Hipertensão arterial crônica



PE: Pré-eclâmpsia

HAC: Hipertensão arterial crônica

Sendo a pré-eclâmpsia uma doença que cursa com proteinúria superior a 300mg, já era esperado que o grupo apresentasse valores elevados e bastante significativos ($p=0,00$). No grupo de GRH essa variável não foi pesquisada (Gráfico 7).

7. DISCUSSÃO

Os resultados mostraram a média de idade significativamente maior nas gestantes com hipertensão arterial crônica, o que é uma característica da população acometida por essa doença. Por outro lado, a pré-eclâmpsia é encontrada principalmente nas primigestas jovens e naquelas com menor paridade.⁴

Fisiologicamente a gravidez, pelo seu estado de imunomodulação, cursa com maior número de leucócitos. No segundo e terceiro trimestres a média fica entre 8.000 e 16.000 leucócitos, podendo chegar a valores entre 20.000 e 30.000 durante a primeira semana de puerpério. Sua relação com quadros infecciosos devem levar em conta o número de neutrófilos.⁶²

A pré-eclâmpsia tem como sua principal característica a elevação pressórica, que pode atingir valores muito altos. As gestantes com hipertensão arterial crônica geralmente cursam com piora progressiva dos níveis pressóricos com a evolução da gravidez, principalmente à custa do aumento fisiológico do volume circulatório.²⁶

Outra característica da pré-eclâmpsia é a presença de proteinúria superior a 300mg/L. Seus níveis podem ser extremamente elevados e têm relação direta com a gravidade da lesão renal e das outras repercussões clínicas. Na hipertensão arterial crônica a proteinúria não acompanha a doença. Mas, é preciso considerar que a pré-eclâmpsia pode se somar à hipertensão arterial crônica após 20 semanas de gravidez, adicionando, obviamente a proteinúria.²⁶ Para caracterizar adequadamente o grupo de hipertensas crônicas pesquisado, foi incluído no protocolo a dosagem da proteinúria, afastando assim o risco de pré-eclâmpsia sobreposta.

Existe uma resposta inflamatória sistêmica importante na pré-eclâmpsia atribuída a uma relação imunológica inadequada entre mãe e feto. Marcadores de resposta inflamatória como o óxido nítrico,^{38,45,49} linfócitos T,^{3,44} células Natural Killer,³⁹ complementos,^{38,45} interleucinas,⁴⁶ vêm sendo estudados na tentativa de aprofundar os conhecimentos da fisiopatologia e buscar marcadores de predição e gravidade da pré-eclâmpsia. A proteína C reativa é um marcador inflamatório inespecífico que tem valor de referência 6 mg/L no soro, e eleva-se nos processos inflamatórios e/ou infecciosos. Por sua disponibilidade e baixo custo, também já foi considerada na avaliação da resposta inflamatória na pré-eclâmpsia.^{1,3}

Sesso et al., encontrou relação entre a proteína C reativa e o desenvolvimento de hipertensão arterial em mulheres acima de 45 anos.⁶³ Schillaci *et al.*, mostrou forte associação entre PCR e elevação da pressão arterial sistólica.⁶⁴ Bautista *et al.*, relacionou a PCR com a elevação de pressão arterial e altos níveis de marcadores inflamatórios em mulheres hipertensas.^{65,66}

Cabral *et al.*, investigou os níveis da PCR na pré-eclâmpsia e sua relação com a gravidade da doença e encontrou significância nas duas análises. Concluiu que o aumento desse marcador pode ter valor prognóstico na pré-eclâmpsia.¹ Os quadros graves de pré-eclâmpsia têm relação direta com os valores de hipertensão arterial e proteinúria. Em nossa pesquisa, não encontramos significância da PCR em relação à PAS ($p=0,49$), PAD ($p=0,63$), VHS ($p=0,10$) ou proteinúria ($p=0,72$).

A PCR é um marcador da resposta inflamatória aguda, diretamente ligada à função hepática. Por outro lado, a pré-eclâmpsia é uma doença de instalação crônica onde as alterações hepáticas só ocorrem nos casos mais graves e na fase final do

processo. A proteína C reativa só estará alterada de modo significativo no momento em que a função hepática materna for comprometida?

8. CONCLUSÃO

Não foi possível fazer uma relação entre os níveis séricos de proteína C reativa e a pré-eclâmpsia. Os resultados não mostraram relação significativa entre os níveis de proteína C reativa e a pré-eclâmpsia no terceiro trimestre de gravidez.

Na presente amostra, a PCR mostrou-se um marcador sensível, mas inespecífico e muito variável.

Sua aplicabilidade na pré-eclâmpsia talvez possa ser bem esclarecida considerando:

- 1) Estudos em populações maiores;
- 2) A elevação da PCR e as variações diferenciais de células sanguíneas são, principalmente, de origem hepática; e divergem de modo importante de acordo com a etiologia e a duração da alteração orgânica. Assim, é provável que a análise de cada célula sanguínea envolvida na resposta inflamatória aguda e crônica permita caracterizar melhor a variação da PCR na pré-eclâmpsia;
- 3) Avaliação da relação entre disfunção hepática e elevação de PCR que possa caracterizar a PE;
- 4) Estudo do ponto de corte que realmente confira significância à possível elevação do PCR.

9. REFERÊNCIAS

1. CABRAL, A.C.V.; LAZARO, J.F.; VITRAL, Z.N.R. Maternal Serum Level of C-reactive Protein in Gestations Complicated by Preeclampsia. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n.1, p. 09-13, jan. 2002.
2. GANEM, E.M.; CASTIGLIA, Y.M.M. Anesthesia in Pre-Eclampsia. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas, v. 52, n. 4, p. 481-497, july/aug. 2002.
3. RIBEIRO, J.U.; PEIXOTO, A.B.; RODRIGUES, V.J. **Avaliação de mediadores inflamatórios localizados na decídua de gestantes com pré eclâmpsia / eclampsia**. 2006. 73 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Pós graduação em Patologia Geral, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2006.
4. LUO, Z.C. et al. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 21, p. 36-45, 2007. Disponível em: < <http://www3.interscience.wiley.com/journal>>. Acesso em: 4 de nov.2009.
5. MAGLOIRE, L.; FUNAI, E.F. Gestational hypertension. 2007. Disponível em: < www.uptodate.com> Acesso em: 6 nov.2009.
6. DUSSE, L.M.S.; VIEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G. Revisão sobre alterações hemostáticas na doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 37, n.4, p. 267-272, jun. 2001.
7. OLIVEIRA, C.A. et al. Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 6, n.1, p. 93-98, jan./mar. 2006.
8. IN VITRO DIAGNOSTICA. c2003. Disponível em: <<http://www.invitro.com.br/principal/produto/bulaspdf/reumatologia/pcr-refil.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2009.
9. TAKIUTI, N.H.; KAHHALE, S. Estresse e pré-eclampsia. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.47, n.2, p. 88-89, apr./june. 2001.
10. AFSHARI, J.T. et al. Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. **BMC Pregnancy and Childbirth**. v.5, p.14, nov.2005. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/5/14>>. Acesso em: 5 nov.2009.
11. PINTÃO, M.C.T.; FRANCO, R.F. Coagulação intravascular disseminada. In: Simpósio de Hemostasia e trombose, n.7, Ribeirão Preto, v. 34, n. 3/ 4, p. 282-291, jul./dez. 2001.
12. AGATISA, P.K. et al. Impairment of endothelial function in women with a risk history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, Pittsburgh, v.286, p.1389-1393, nov.2004.

13. HLADUNEWICH, M.; KARUMANCHI, S.A.; LAFAYETTE, R. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Toronto, v. 2, p. 543-549, may 2007.
14. SOARES, J.F.; SIQUEIRA, A.L. **Introdução à Estatística Médica**. 1ª Ed. Belo Horizonte: Departamento de Estatística. UFMG, 1999.
15. HANFF, L.M. et al. Population pharmacokinetics of ketanserin in pre-eclamptic patients and its association with antihypertensive response. **Fundamental & Clinical Pharmacology.**, [S.I.], v.19, p.585-590, June 2005.
16. SASS, N. et al. Hipertensão Arterial Crônica na Gravidez. In: Oswaldo Luiz Ramos; Hanna A. Rothschild. (Org.). **Atualização Terapêutica**. 19 ed. São Paulo: Artes Médicas, 1999. p. 842-843.
17. OLIVEIRA, I. L. C. **Hipertensão na Gravidez**. Editorial Laranjeira, [S.I.], v. 1, n. 2, p. 42-45, 2003.
18. DUARTE, G. et al. **Influência das Síndromes Hipertensivas Sobre a Apoptose Placentária**. 2002. 102f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Hospital das Clínicas da FMRP – USP, Ribeirão Preto, 2002.
19. JOHN, M. D. et al. New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Berlim, v. 15, p.2440-2448, sept. 2004.
20. LOCKWOOD, C.J. et al. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells. **Am. J. Pathol.** [S.I.], v.172, n.6, p.1571-1579, may 2008.
21. KOHLMANN O.J.R. et al. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo**, v.43, n.4, p. 257-286, aug.1999.
22. DULEY, L.; MEHER, S.; ABALOS, E. Management of pre-eclampsia. **BMJ**. v.332, p.463-468, feb.2006.
23. CAMPOS, A. Dossier temático sobre Hipertensão e Gravidez. [2001?]. Disponível em: < <http://www.mac.min-saude.pt/pdfs/revista7>>. Acesso em: 5 Nov. 2009.
24. COELHO, T.M. et al. Proteinuria in hypertensive syndrome of pregnancy: maternal and perinatal outcome. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo v.50 n.2, apr./jan. 2004.
25. ABALOS, E. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review). **The Cochrane Library**, [S.I.] v.1, jan. 2007.
26. ROCELLA, E.J.; ANDERSON, D.E. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. **Obstet. Gynecol.** v. 183, p. 1-22, 2000.

27. WELKOVIC, S. Síndromes hipertensivas da gravidez.[2000?]. Disponível em: <<http://www.dr-stefan.cjb.net>>. Acesso em: 4 de Nov.2009.
28. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. PROJETO DIRETRIZES. Hipertensão na gravidez. c2003. Disponível em: <<http://www.projetodiretrizes.org.br>>. Acesso em: 11 jul. 2008.
29. HERMIDA, R.C.et al. Hypertension. **Am. Heart Assoc.**.v.36, p.149-158, aug. 2000. Disponível em:< <http://www.hypertensionaha.org>>. Acesso em: 5 de nov. 2009.
30. STEPHANIE, R.F.et al. Eclâmpsia.2005.Disponível em: <<http://www.cgmh.org.tw>>. Acesso em: 5 nov. 2009.
31. ESKENAZI, B.; HARLEY, K. Commentary: revising the primipaternity theory of pre-eclampsia. **Int. J. epidemiol.** [S.I.], v. 30, p. 1323-1324, 2001.
32. BROWN, M. A., et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. **Br. J. Obst. Gynecol.**, Sidney, v. 112, n.5, p. 601-606, dec.2005.
33. PERAÇOLI, J.C.; PARPINELLI, M.A. Hypertensive disorders of pregnancy: identifying severe cases. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 27, n.10, oct. 2005.
34. NORDEN-LINDEBERG, S. Preeclampsia. 2005.Disponível em: <<http://www.kbh.uu.se/pdf/Quiip/Preeclampsia.pdf>>.Acesso em: 4 de nov. 2009.
35. SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **The Lancet**, Cincinnati, v. 365, p. 785-799,feb./mar. 2005.
36. FEINBERG,B.B. Preeclampsia: the Death of Goliath. **Am. J. Reprod. Immunol.** Lakewood v.55, p. 84-98,feb. 2006.
37. COSTA,F.S. et al.Óxido nítrico e peptídeo atrial natriurético na predição de complicações da gestação.**Rev. Bras. Ginecol.Obstret.**, Rio de Janeiro, v. 29,n. 1,p. 41-47,2007.
38. PERES, L.A.B. Pré-eclâmpsia: Papel do Estresse Oxidativo e Resposta Imune. **J. Bras. Nefrol.** Paraná, v. 29, n. 3, set. 2007.
39. BARINI, R. et al. Imunologia da Reprodução. In: NEME. **Obstetricia Básica**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. p. 8-9.
40. MELO, B. C. P.de. et al. Perfil epidemiológico e evolução clínica pós-parto na pré-eclâmpsia grave. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.55, n.2, p. 175-180, 2009.
41. PASTORE,S.;VINADE,I.A. Hipertensão gestacional – uma revisão de literatura. 2007. Disponível em: <www.fisio-tb.unisul.br> Acesso em: 4 de nov. 2009.

42. DOMINGUEZ, D.M.R. et al. El óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia. **Rev. Cuba Invest. Bioméd.**, Ciudad de la Habana, v. 22, n.2, p.130-40, jun. 2003.
43. BARROS, A.O. **Avaliação do estresse oxidativo em mulheres grávidas com ou sem doença hipertensiva específica da gravidez**. 2006. 0 f. Iniciação Científica. (Graduando em Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas, Amazonas, 2006.
44. VAZQUEZ, M. L.; FORTE, W. C. N.; TEDESCO, J. J. A.. Quantificação das populações e subpopulações de linfócitos em gestantes com pré-eclâmpsia. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, Rio de Janeiro, v.26, n.8, p. 619-624, set. 2004.
45. MATTHIESEN, L. et al. Immunology of Preeclampsia. **Chem. Immunol. Allergy**, [S.I.], v 89, p 49-61, 2005.
46. OLUSI, S.O. Interleukins in Preeclampsia. **Ann. Saudi. Med**, Kuwait, v. 20, n. 1, p. 4-7, jan. 2000.
47. TEIXEIRA, P.G. et al. Relevância clínica dos fatores de angiogênese na pré-eclâmpsia / Clinical relevance of angiogênese factor in preeclampsia. **Femina**, [S.I.], v.36, n.4, p. 231-235, abr. 2008.
48. SCHIMIDT, M. et al. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Germany, v.45, n.11, p.1504-10, nov. 2007.
49. SILVA, L.G.; SOARES, G.D. Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG). Disponível em: < www.interfisio.com.br/index >. Acesso em: 4 de nov. 2009.
50. PADILHA, P.C. et al. Association between pre-gestational nutritional status and prediction of the risk of adverse pregnancy outcome. **Rev. Bras. de Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 10, p. 511-518, oct. 2007.
51. FERRÃO, M.H.L. et al. Efetividade do tratamento de gestantes hipertensas. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 390-394, nov/dec. 2006.
52. ORCY, R.B. et al. Diagnosis risk factors and pathogenesis of preeclampsia. **Rev.HCPA**. Porto Alegre, v. 27, n.3, p. 43-46, 2007.
53. SERRANO, N.C. et al. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. **MEDUNAB**. v. 5, n.15, p. 185-194, dic. 2002.
54. HOFMEYER, R.G.J.; BELFORD, M. Proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia. **BMC Med**. v.7, p.11, mar. 2009.
55. THANGARATINAM, S. et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, [S.I.], v. 113, n.4, p. 369-378, jan. 2006.

56. JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY CANADA. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. Canada: v.30,n.3,2008.49 p. Suplemento.
57. DANUKUSUMO,D. The management of preeclampsia complicated by hellp syndrome.2003.Disponível em:< <http://www.gfmer.ch>>. Acesso em: 5 nov. 2009.
58. KOOS,B. J.;PURCELL,K.J. Judicious use of magnesium sulfate for eclampsia. **OBG Manage.**,[S.l.], v.15, n.6, p.38-56, 2003.
59. AMORIM, M. M. R. **Uso de corticóide para aceleração da maturidade pulmonar fetal na pré-eclâmpsia grave.** 1998.131f. Tese (Doutorado em tocoginecologia). Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1998.
60. ALBURQUERQUE, I.C.C. Avaliação do Impacto da Corticoterapia Antenatal para Aceleração da Maturidade Pulmonar Fetal nos Recém-nascidos em Maternidade-Escola Brasileira. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v. 24, n. 10, p. 655-661, 2002.
61. PARK, M.;BREWSTER,U.C. Management of Preeclampsia. 2007. Disponível em: < <http://www.turner-white.com>>. Acesso em: 5 nov. 2009.
62. SOUZA, A.I.; B. FILHO, M.; FERREIRA, L. O. C. Alterações hematológicas e gravidez. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 24, n.1, p. 29-36,mar.2002.
63. SESSO, H.D, *et al.* C-reactive protein and the risk of developing hypertension.**JAMA.** v. 290, n.22, p.2945-5, dec.2003.
64. SCHILLACI, G. *et al.* Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. **J. Hypertens.** v.21,n.10,p.1841-1846, 2003.
65. BAUTISTA, L.E. *et al.* Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. **Coron. Artery Dis.**v.15,n.6,p.331-336,2004.
66. BAUTISTA, L.E. *et al.* Independent association between inflammatory markers(C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. **J. Hum. Hypertens.**v.19,n.2,p.149-154,2005.

10. ANEXOS**10.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Voluntária Nº. _____

AUTORIZAÇÃO PARA SER INCLUÍDA NO PROJETO DE PESQUISA:**Resposta inflamatória em gestante com Síndrome Hipertensiva –****Avaliação da Proteína-C Reativa.**

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Pesquisadores: David Rodrigo de Abreu Custódio, Lorena Nunes Loureiro, Soraia da Rocha Peçanha.

Orientadora: Profa. Dra. Célia Regina Trindade – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Convidamos você a participar desta pesquisa que pretende estudar uma das alterações que a pressão arterial elevada pode provocar na gestante e no feto. Com os resultados do trabalho poderemos melhorar os conhecimentos sobre esta doença e melhorar os cuidados com a saúde de futuras gestantes e de seus filhos.

Esse trabalho será realizado com as pacientes atendidas no Serviço de Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Sua participação é voluntária e você está livre para desistir e cancelar esta autorização em qualquer momento da pesquisa. Mesmo que não aceite ser incluída nesta pesquisa ou se desistir depois desta autorização, tenha certeza de que todos os seus direitos e seu atendimento médico serão mantidos, como vem sendo feito desde o início deste pré-natal.

Você não receberá qualquer gratificação por concordar em fornecer seus dados para este trabalho. Não será divulgado seu nome na parte escrita da pesquisa e todas as informações serão utilizadas apenas em publicações de interesse científico e de ensino e educação.

Os seus dados necessários para a pesquisa são: informações de suas fichas de atendimento neste Hospital, dos exames realizados normalmente durante o pré-natal e de outros exames de sangue (velocidade de hemossedimentação, dosagem de proteína-C reativa). Todos os exames de laboratório serão gratuitos e realizados neste hospital. Você será informada dos resultados.

Suas dúvidas sobre esta pesquisa podem ser esclarecidas no ambulatório de obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória com os responsáveis informados no início desta página.

Esse trabalho foi analisado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Medicina da EMESCAM, localizada na Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190 - Bairro Santa Luiza – Vitória-ES – CEP 29045-402 - Telefone: 3334-3586.

Eu, _____, li e compreendi as informações desta autorização e, voluntariamente, concordo em participar deste estudo.

Assino este acordo em duas cópias e estou recebendo uma delas para levar comigo.

Vitória, ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente

Identificação do pesquisador que conduziu a discussão deste consentimento