

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

**Avaliação da qualidade endotelial dos vasos sanguíneos e do tônus arterial em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.**

**Hellen Cristiane Grepí Okano**

**Ribeirão Preto**

**2019**

**Hellen Cristiane Grepí Okano**

Versão Corrigida

**Avaliação da qualidade endotelial dos vasos sanguíneos e do tônus arterial em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Biologia da Reprodução.

**Orientador:**

Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

**Ribeirão Preto**

**2019**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Okano, Hellen Cristiane Grepí

Avaliação da qualidade endotelial dos vasos sanguíneos e do tônus arterial em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas. Ribeirão Preto, 2019. 73 páginas.

Dissertação para título de Mestre apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Cavalli, Ricardo de Carvalho.

Palavras chave: 1. pré-eclâmpsia. 2. hipertensão crônica na gestação. 3. tonometria. 4. velocidade de onda de pulso (VOP). 5. Endo-PAT.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Hellen Cristiane Grepí Okano

Avaliação da qualidade endotelial dos vasos sanguíneos e do tônus arterial em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Biologia da Reprodução.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## Dedicatória

Dedico este trabalho a Deus, ao meu marido Hérin, aos meus pais Carlos e Renilda, meu sogro Hélio Okano e sogra Rindomar Okano, às minhas irmãs Ariane e Nayara e ao meu orientador e professor Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli.

## **Agradecimentos**

Aprendi que para realizar sonhos é preciso esforço e determinação! Certamente a conclusão deste trabalho exigiu muito dos dois. A todos que ajudaram de alguma forma, minha sincera gratidão e minha homenagem.

Agradeço a Deus, pelo dom da vida, por sua infinita presença durante a minha jornada e por me conceder a conquista de mais um sonho!

Ao meu marido, Hérin Okano pelo amor constante, pela paciência e compreensão em minha ausência, por ser meu maior incentivador e amigo!

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Cavalli, pela oportunidade de crescimento, pela amizade, paciência e por toda sabedoria compartilhada.

Aos meus pais, Renilda de Oliveira e Carlos Grepí, pelos valores que me transmitiram e me norteiam os passos.

A minha sogra, Rindomar Okano e ao meu sogro Hélio Okano (in memoriam), por terem feito parte dessa escolha tão importante em minha vida, sempre com incentivos e palavras de motivação.

Às minhas irmãs, que sonharam esse sonho comigo, à Ariane, por ter passado horas corrigindo meus textos e à Nayara, por ter sido minha psicóloga nos momentos de ansiedade.

À minha amiga, parceira de pesquisa e de trabalho, Anna Karoline Fleury, por suas valiosas contribuições científicas e pelo apoio nessa reta final.

Às pacientes voluntárias dessa pesquisa, minha sincera gratidão por terem aceitado o convite de participar desse trabalho científico.

Às colaboradoras dessa pesquisa, Rosangela Souza, Jéssica Lopes e Jackeline Rangel, obrigada pela amizade, parceria e pela dedicação, sem vocês seria muito difícil concluir este trabalho.

Aos amigos que ganhei nessa caminhada: Rogério, Tawana, Rafael, Manoela, que bom que encontrei vocês!

Por último e com enorme carinho e gratidão às enfermeiras da UPC – Faepa, Dulce, Francine e Elaine, por sempre estarem dispostas para as coletas de amostras, pelas palavras de incentivo e apoio ao longo de toda essa jornada.

A CAPES e a FAEPA, pelo incentivo a esta pesquisa.

## Epígrafe

“... mas é preciso ter manha,  
É preciso ter graça,  
É preciso ter sonho, sempre!  
Quem traz na pele essa marca,  
Possui a estranha mania  
De ter fé na vida”.  
(Milton Nascimento)

## RESUMO

Okano, HCG. **Avaliação da qualidade endotelial dos vasos sanguíneos e do tônus arterial em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

As desordens hipertensivas na gestação afetam aproximadamente de 5 a 8% das gestantes em todo o mundo, contribuindo de forma significativa para complicações materno-fetais graves. A saúde do endotélio vascular, bem como a complacência arterial periférica no processo gestacional, garante menor risco de desenvolvimento de patologias associadas a doenças cardiovasculares e descontrole nos níveis pressóricos, garantindo boa perfusão uteroplacentária e bom desenvolvimento fetal. Este estudo teve como objetivo avaliar as alterações no endotélio vascular da gestante com hipertensão arterial crônica e pré-eclâmpsia, por meio dos exames Proteína C reativa, Endo-PAT e velocidade de onda de pulso (VOP). Foram avaliadas 72 gestantes, divididas em 3 grupos de 24 pacientes: Grupo I - sem desordem vascular, Grupo II – hipertensão crônica na gestação (HAC) e Grupo III – pré-eclâmpsia (PE). Os resultados deste estudo para disfunção endotelial, considerando valores superiores a 0,5 lnRHI como parâmetro mínimo de normalidade, tiveram ( $0,57 \pm 0,24$ ;  $0,59 \pm 0,26$ ;  $0,62 \pm 0,2$  com  $P > 0,1957$ ). Para rigidez arterial periférica, considerando  $PWV = 5$  m/s - parâmetro de normalidade, tivemos ( $5,98 \pm 1,02$ ;  $7,99 \pm 3,04$ ;  $8,87 \pm 1,92$  com  $P < 0,0001$  entre os grupos I e II, I e III, porém entre II e III não houve diferença estatística). Para PCR, concentrações até 0,5 são normais, tivemos ( $0,30 \pm 0,2$ ;  $0,81 \pm 0,69$ ;  $1,25 \pm 1,23$   $P < 0,0020$ ). Gestantes com hipertensão crônica e pré-eclâmpsia apresentaram características de parâmetros clínicos e laboratoriais alterados, elevadas taxas de parto cesárea e identificamos que as gestantes normotensas também apresentaram alterações no endotélio vascular. Nosso trabalho reforça os dados da literatura sobre a função do endotélio vascular íntegro na gestação, o que garante nutrição ao feto. Além disso, concluímos que a identificação precoce de disfunção endotelial permite o início de medidas preventivas para minimizar o risco de hipertensão gestacional.

**Palavras-chaves:** 1. pré-eclâmpsia. 2. hipertensão crônica na gestação. 3. tonometria. 4. velocidade de onda de pulso (VOP). 5. Endo-PAT.



## ABSTRACT

Okano, HCG. **Evaluation of the endothelial quality of the blood vessels and of arterial tone in pregnant women with hypertensive dysfunctions.** Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001”

Hypertensive disorders in pregnancy affect approximately 5 to 8% of pregnant women, contributing significantly to severe maternal-fetal complications. The vascular endothelium health, as well as the peripheral arterial compliance in the gestational process ensure a lower risk of development of pathologies associated with cardiovascular diseases and uncontrolled pressure levels, improving a better utero-placental perfusion and fetal development. The aim of this study was to evaluate the changes in the vascular endothelium of pregnant women with chronic hypertension during pregnancy and preeclampsia using the tests Protein C reactive, Endo-PAT and pulse wave velocity. Seventy-two pregnant women, divided into three groups of 24 patients, were evaluated: Group I - No vascular disorder, Group II - Chronic Hypertension in Pregnancy (CHP) and Group III - Preeclampsia (PE). The results of this dissertation were endothelial, as values above 0.5 lnRHI were considered normal thresholds ( $0.57 \pm 0.24$ ;  $0.59 \pm 0.26$ ;  $0.62 \pm 0.2$   $P > 0, 1957$ ). Mean arterial stiffness was  $5.00 \pm 1.02$ ;  $7.99 \pm 3.04$ ;  $8.87 \pm 1.92$  with  $P < 0.0001$  .... For PCR, it has up to 0.3 minutes ( $0.30 \pm 0.2$ ;  $0.81 \pm 0.69$ ;  $1.25 \pm 1$ , 23  $P < 0.0020$ ). Chronic hypertension and preeclampsia were characterized as related clinical and laboratory variables, with labor participation rates and we identified as normotensive pregnant women also end changes in vascular endothelium. The data are in accordance with other studies on vascular endothelial function in pregnancy, which ensures better nutrition to the fetus. In addition, we concluded that early detection of endothelial dysfunction allows the initiation of preventive measures to minimize the risk of gestational hypertension.

**Key words:** 1. Pre-eclampsia. 2. Chronic hypertension during pregnancy. 3. Tonometry. 4. Pulse Wave Velocity (VOP). 5. Endo-PAT.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Secreção placentária de SFLT-1 e PLGF na gestação normal e na pré-clâmpsia.....	15
Figura 2:	Placentação Normal e Placentação anormal.....	16
Figura 3:	Imagem do pletismógrafo pneumático do equipamento Endo-PAT 2000.....	17
Figura 4:	Imagem dos gráficos obtidos através do exame Endo-PAT 2000.....	18
Figura 5:	Imagem dos gráficos do exame Endo_PAT em pacientes com função endotelial normal e alterada.....	18
Figura 6:	Imagens do exame VOP .....	20
Figura 7:	Gráfico relacionados a dosagem de Proteína C reativa, expressos em porcentagem comparando os grupos.....	31
Figura 8:	Gráfico relacionado ao tipo de parto por grupo, expressos em porcentagem. N=24 de pacientes por grupo.....	34
Figura 9:	Gráfico relacionado ao exame Endo-PAT por grupo, expressos em porcentagem. N=24 de pacientes por grupo.....	35
Figura 10:	Gráfico relacionado ao exame VOP, expressos em porcentagem comparando os grupos.....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados das pacientes investigadas, expressos em média e desvio padrão. Considerando N=24 pacientes por grupo.....	28
Tabela 2: Dados do parto expressos em média e desvio padrão. Considerando N=24 pacientes por grupo.....	29
Tabela 3: Dados relacionados a dosagem de Proteína C reativa, expressos em mediana.....	31
Tabela 4: Dados da ultrassonografia com perfil Doppler, expressos em média e desvio padrão, com N=10 no grupo I e N=24 para os grupos II e III.....	32
Tabela 5: Dados do parto expressos em porcentagem e p-valor mensurado pelo teste qui-quadrado. Considerando N=24 pacientes por grupo..	33
Tabela 6: Dados relacionados ao exame realizado pelo equipamento Endo-PAT, expressos em porcentagem e teste Qui-quadrado.....	35
Tabela 7: Dados relacionados ao exame realizado pelo equipamento VOP, expressos em porcentagem e teste Qui-quadrado.....	36

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
2. Objetivos.....	23
2.1. Objetivo geral.....	23
2.2. Objetivos específicos.....	23
3. Material e métodos.....	24
3.1. Desenho metodológico.....	24
3.2. Aspectos éticos, local e pacientes.....	25
3.3. Cálculo amostral e seleção de pacientes .....	25
3.3.1. Critérios de inclusão.....	26
3.3.2. Critérios de exclusão.....	26
3.4. Intercorrências e desconfortos no exame.....	27
3.5. Análise estatística.....	27
4. Resultados.....	28
4.1. Dados das pacientes.....	28
4.2. Dados do parto.....	29
4.3. Dados bioquímicos de PCR .....	30
4.4. Dados da ultrassonografia com Doppler.....	31
4.5. Tipos de parto.....	33
4.6. Dados de análise utilizando o equipamento Endo-PAT.....	34
4.7. Dados de análise utilizando o equipamento VOP.....	35
Discussão.....	38
Conclusão.....	43
Referência Bibliográfica.....	44
Anexos. ....	48

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (2019), os distúrbios hipertensivos da gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, complicam até 10% das gestações em todo o mundo, constituindo uma das maiores causas de morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo.

De acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - Febrasgo (2019), não há dados precisos a respeito da incidência de pré-eclâmpsia em âmbito mundial, contudo há uma estimativa de que ocorra entre 3,0% e 5,0% das gestações, sendo que no Brasil a incidência é de 1,5%.

Além disso, um estudo multicêntrico realizado por Zanette (2014) relatou que em 27 maternidades brasileiras constatou-se que 12% das gestantes foram diagnosticadas com morbidade materna severa. Isto é, para cada mil partos, 81,6 possuíam disfunção hipertensiva grave. Ainda para o autor, em 70% dos casos as alterações hipertensivas estão associadas à hipertensão gestacional, enquanto que as demais situações relacionam-se à hipertensão crônica.

A classificação dada pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (2019) quanto aos transtornos hipertensivos gestacionais são:

- Hipertensão gestacional, segundo Braunwald et al. (2003), é caracterizada por pressão arterial superior 140 x 90mmHg, além de ausência de proteinúria e retorno aos níveis pressóricos normais a décima segunda semana do puerpério.
- Hipertensão arterial crônica, é classificada por diagnóstico antes da gestação, ou antes, da vigésima semana de gestação, sem diagnóstico de doença gestacional trofoblástica, e ainda por pressão arterial maior que 140 x 90 mmHg, após a vigésima semana gestacional que persiste após doze semanas de puerpério.
- Pré-eclâmpsia, é pré-estabelecida desde o início gravidez, pois decorre de má formação das artérias espiraladas no leito placentário, levando ao aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, acarretando em infarto placentário, caracterizando a gestação como sendo de alto risco para mãe e feto.
- A pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica é caracterizada pelo surgimento de proteinúria  $\geq 0,3$ gramas/24horas em paciente hipertensa que não apresentava proteinúria antes da vigésima semana de gestação

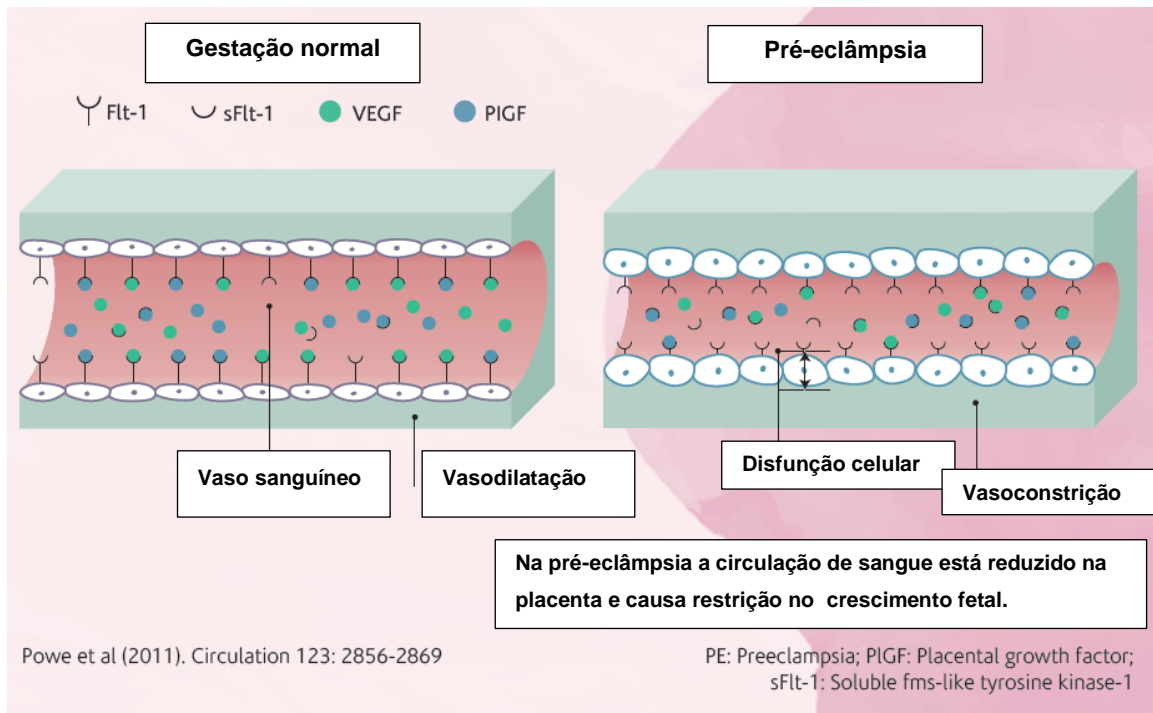
ou que apresentem aumento importante da proteinúria e da pressão arterial neste período (Oliveira, 2006).

“A isquemia da circulação uteroplacentária ocasiona liberação de substâncias vasoativas na circulação materna, promovendo dano endotelial e consequente alteração de sua função. Essa lesão no endotélio leva a uma gama de mudanças na interface sangue-tecido, incluindo agregação plaquetária, ativação do sistema de coagulação, aumento da permeabilidade da parede do vaso e aumento da reatividade e do tônus do músculo liso vascular.” (NORIS, PERICO et al. 2008)

O óxido nítrico (NO) regula o tônus vascular, é produzido no endotélio dos vasos através da conversão da L-arginina (um aminoácido) e de oxigênio, resultando em L-citrulina e NO, segundo Moncada (1993).

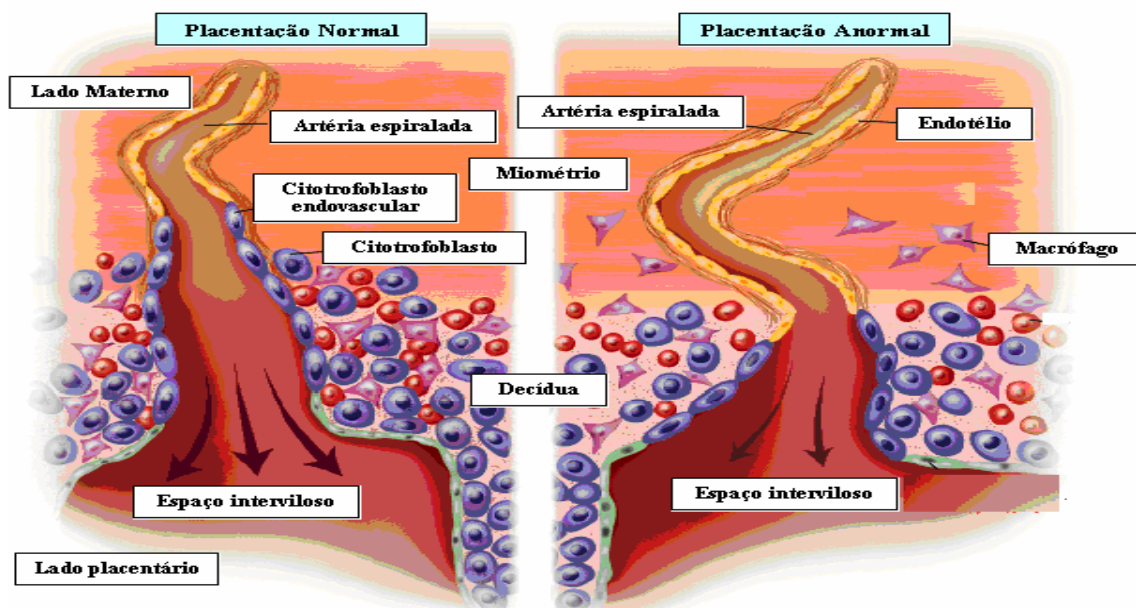
De acordo com Cavalli (2009), estudos indicam que a predisposição genética a doenças cardiovasculares e a adequação imunológica na gestação estão envolvidas na pré-eclâmpsia.

Para Kahhale, et al. (2018), na fisiopatologia da pré-eclâmpsia há liberação de fatores antiangiogênicos como: endoglobina solúvel e receptor sFlt-1 (fms-like tirosine kinase-1), e podem ser dosados no início da gestação. Como a invasão trofoblástica é inadequada, há liberação de substâncias tóxicas que lesam o endotélio vascular e desencadeiam a patologia.



**Figura. 1** – Secreção placentária do receptor sFlt-1 e fator de crescimento placentário (PLGF) na gestação normal e na pré-eclâmpsia. Retirado do site: [https://www.lalpathlabs.com/blog/wp-content/uploads/2016/12/PE\\_pregnancy.png](https://www.lalpathlabs.com/blog/wp-content/uploads/2016/12/PE_pregnancy.png)

O sucesso da placentação fisiológica é dependente da regulação dos fatores angiogênicos (PLGF) e antiangiogênicos (sFlt-1), pesquisas recentes descrevem a redução do PLGF e elevação do sFlt-1, da mesma forma que o aumento da relação sFlt-1/PLGF com a predição, diagnóstico e evolução do quadro nas gestantes com pré-eclâmpsia.



**Figura. 2** – Placentação Normal e Placentação anormal – retirado de Nuffield Departamento de Obstetrícia e Ginecologia. Site: [https://www.wrh.ox.ac.uk/images/research/pre-eclampsia/responsive\\_image?ratio=image&scale=w1140](https://www.wrh.ox.ac.uk/images/research/pre-eclampsia/responsive_image?ratio=image&scale=w1140)

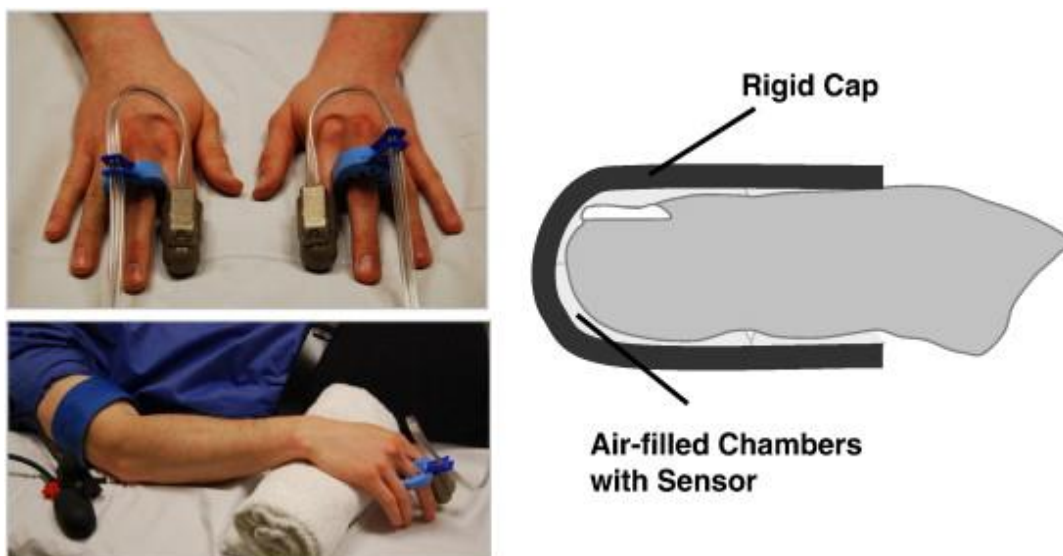
Conforme descrito por Keizer (2006) e Melo (2009), as disfunções relatadas anteriormente podem evoluir para casos com maior gravidade, como eclâmpsia, edema agudo pulmonar, síndrome HELLP (hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas e diminuição de plaquetas), AVE (acidente vascular encefálico).

Para diagnósticos mais precisos, exames laboratoriais são realizados, como a Proteína C Reativa (PCR), sendo um importante marcador da resposta inflamatória. Um estudo desenvolvido por Cabral (2002) aponta que há um aumento na concentração da PCR, no primeiro trimestre gestacional, em mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia ao final da gravidez, em comparação com gestantes que não apresentaram a disfunção. Portanto, quando o quadro de resposta inflamatória crônica está presente antes das manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, supõe-se que a disfunção endotelial contribui para a evolução do quadro.

Conforme descrito por Yinon (2006), Endo-Pat 2000 (Itamar Medical LTD. Caesarea, Israel) é um equipamento, que possui um pletismógrafo pneumático digital, que aplica pressão uniforme sobre a superfície distal dos dedos, permitindo a medida de alterações do endotélio. Através deste exame, é possível ter uma forma

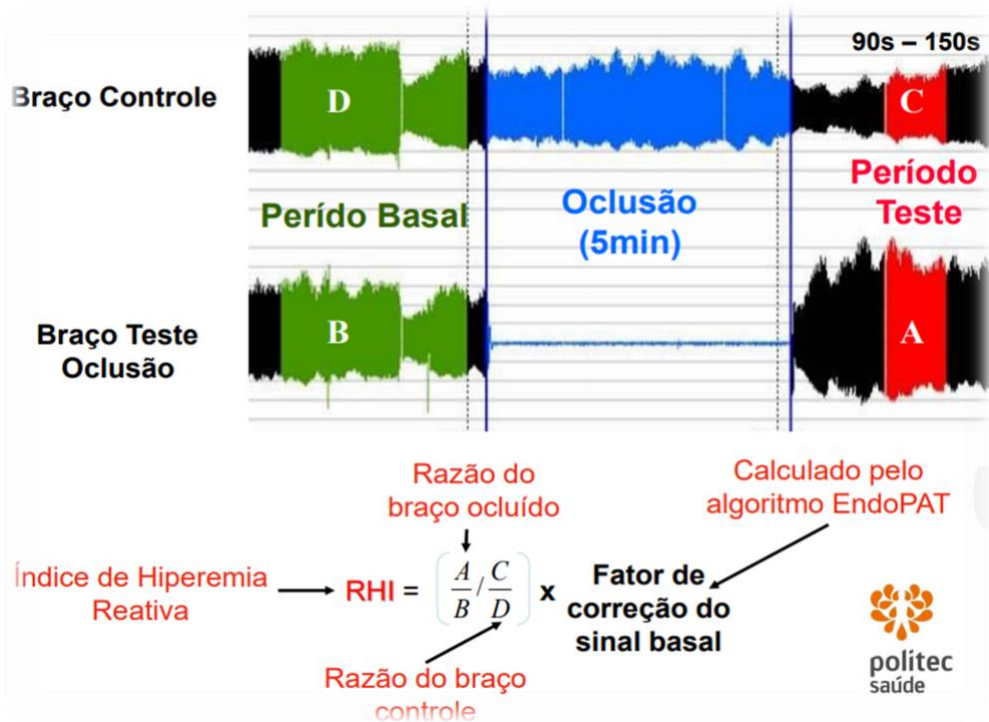


de avaliação não invasiva da saúde geral endotelial. Sendo assim, este aparelho será utilizado para avaliar as possíveis alterações vasculares nas gestantes.

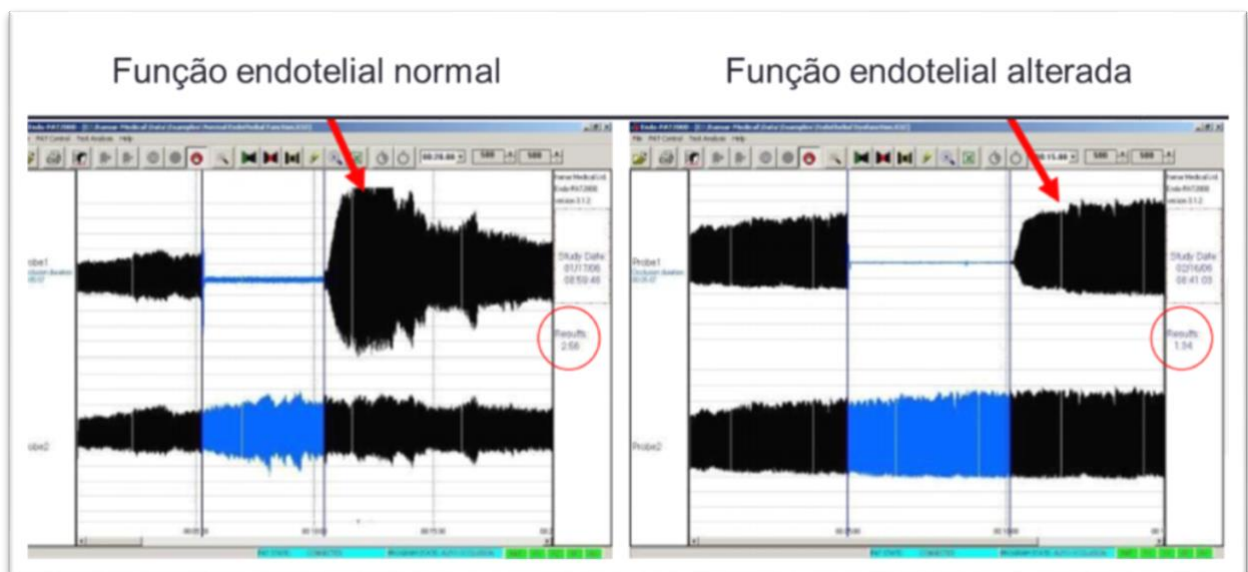


**Figura 3** – Na imagem superior: pletismógrafo digital do equipamento Endo-PAT 2000, posicionado nos dedos indicadores das mãos. Na imagem inferior, está o manguito para oclusão posicionado no braço não dominante. A imagem ao lado representa a posição do sensor de fluxo. Imagem cedida por Politec saúde.

Os dados obtidos são mediados pelo tônus vascular e quantificados através de uma resposta pós-oclusão de 5 minutos da artéria braquial, realizada por um manguito padrão da pressão arterial, e quando o fluxo sanguíneo é liberado, ocorre vasodilatação reativa mediada pelo fluxo sanguíneo no endotélio. Esta vasodilatação (hiperemia reativa) é capturada como um aumento na amplitude do sinal PAT e a relação entre a pós-oclusão e pré-oclusão é calculada pelo software do equipamento Endo-PAT.



**Figura 4** - Gráfico representativo da pré-oclusão, da oclusão e da Hiperemia reativa pós-oclusão. Abaixo do gráfico, fórmula de cálculo para identificar o Índice de hiperemia reativa, obtido pela razão dos valores do braço onde realizamos a oclusão e do braço sem oclusão, dividido pelos valores de pós-oclusão nos dois braços e multiplicado pelo fator de correção (gerado pelo software do Endo-PAT 2000. Imagem: Polítec saúde.



**Figura 5** - Gráfico representativo da pré-oclusão, da oclusão e da Hiperemia reativa pós-oclusão em pacientes com função endotelial normal e com função endotelial

alterada, observada pela redução da amplitude da onda, pós-oclusão. Imagens do Software do Endo-PAT 2000.

Pizzi et al. (2006) relata que, o enrijecimento arterial tem dois efeitos adversos sobre a circulação central e sobre a interação entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta. O efeito adverso produzido pelo enrijecimento aórtico local, está relacionado à ejeção de sangue do VE, que resulta numa onda com maior amplitude na aorta, do que no VE, este é um efeito direto da complacência aórtica diminuída. O efeito secundário está relacionado ao aumento da rigidez arterial que leva a um aumento na velocidade de propagação de pulso pela aorta e grandes artérias (aumento da velocidade da onda de pulso – índice de rigidez arterial). A fórmula para se calcular essa diferença é dada por:

$$VOP = \frac{\text{Enrijecimento}}{(\text{complacência} + \text{elasticidade})}$$

Ainda para os autores, essas modificações de pressões aórtica e ventricular esquerda, elevam o consumo de oxigênio no miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda. Os eventos podem ser medidos pela alteração na amplitude e na forma da onda de pressão das artérias centrais e relacionadas com o aumento de óxido nítrico local no endotélio vascular.

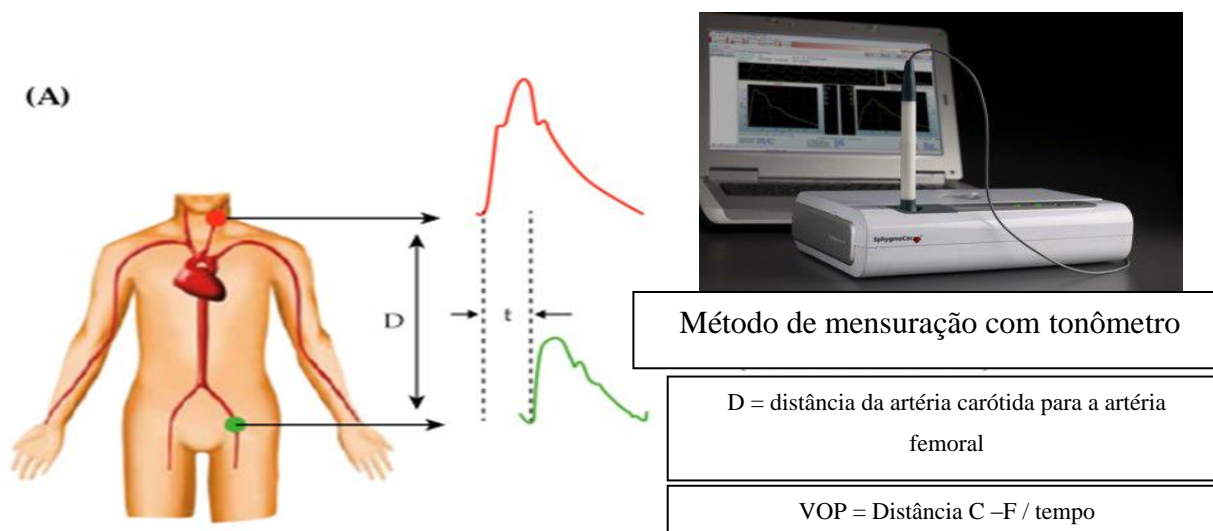
Segundo Trombetta, et al. (2003), o principal vasodilatador é o óxido nítrico (NO), liberado por receptores de acetilcolina, serotonina, adenosina difosfato, bradicinina e por estímulo mecânico decorrente do cisalhamento do sangue na parede do endotélio. O aumento da tensão na parede vascular aumenta o influxo de cálcio nos canais e por consequência aumenta a concentração do cálcio nas células do endotélio. Com o cálcio aumentado, ocorre a ativação da enzima sintase de óxido nítrico (e-NOS), responsável pela clivagem da L-arginina (aminoácido) em L-citrulina e NO. Alguns estímulos como dimetilarginina assimétrica (ADMA) e citocinas inflamatórias, inibem a síntese da e-NOS e levam a redução da vasodilatação. A musculatura lisa do endotélio vascular, também é inervada por neurônios imunorreativos, chamada de inervação nitrérgica, sintetizada pelo óxido nítrico. Esse mecanismo induz dilatação vascular por atuação do guanilato ciclase solúvel que

leva a produção do GMPc, presente em tecidos de artérias nasais, cerebrais, coronárias, vasos oculares e arteríolas do músculo esquelético.

Ao medirmos a VOP carótida-femoral, obtemos um índice indireto da capacidade de distensão e de rigidez da aorta, de acordo com Drager, et al. (2007).

Sendo assim, utilizou-se para avaliar a rigidez arterial o equipamento VOP (Sphygmocor® Software Version 9.0), por ser considerado padrão ouro na avaliação vascular, além de ser um método de diagnóstico simples, não invasivo e fidedigno.

Trata-se de um tonômetro em formato de caneta, com um cristal piezoelétrico na sua extremidade, foi colocado no ponto de pulsação mais forte das artérias Carótida e Femoral. O software do equipamento detectou e analisou a onda do pulso. Um eletrocardiograma foi acoplado para registrar as ondas de pulso separadamente, pela técnica de tonometria de aplanação, onde a onda R do eletrocardiograma (ECG) e a base da onda de pulso são utilizadas para calcular tempo e velocidade, (em metro por segundo), que a onda de pulso leva para percorrer este trecho entre o pulso carotídeo e femoral.



**Figura. 6** – Representação em gráfico, da onda refletida da VOP na artéria Carótida e na artéria Femoral. Acima, imagens do equipamento. Imagem retirada de: [www.complior.com](http://www.complior.com)

Este estudo de Polônia (2014) teve foco em duas mensurações: alteração do endotélio dos vasos sanguíneos e redução da complacência vascular. Utilizou-se como relato científico para embasamento, um estudo transversal com 45 mulheres com Pré-Eclâmpsia (PE) e 55 não tendo a disfunção (NT), emparelhadas por idade:

PE:  $38 \pm 6$  versus NT:  $38 \pm 5$  anos, Índice massa corpórea PE:  $25 \pm 4$  versus NT:  $26 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> e acompanhamento  $76 \pm 34$  (NT) e  $86 \pm 48$  (PE) meses após o parto.

A conclusão deste estudo foi de que mulheres com PE prévia apresentaram um risco maior de hipertensão, pressão noturna mais elevada, menor descida tensional noturna e alterações da pressão central sugestivas de aumento das ondas refletidas e na resistência vascular periférica e que essas alterações poderiam contribuir para um risco cardiovascular aumentado em mulheres com antecedentes de PE.

Em outro estudo realizado por Orabona et al. (2016) com 30 mulheres com pré-eclâmpsia de início precoce, 30 com pré-eclâmpsia de início tardio e 30 gestantes sem disfunção no grupo controle, a conclusão foi de que mulheres com gestações prévias complicadas pela pré-eclâmpsia, em casos com início precoce da doença, apresentaram disfunção circulatória persistente, sugerido por redução significativa do valor do índice de hiperemia reativa e aumento da rigidez arterial. A relação entre os dados obtidos e hipertensão na gravidez, mostrou um aumento significativo da rigidez arterial na pré-eclâmpsia, evidenciados também em trabalhos anteriores. Além de uma correlação inversa entre peso de nascimento fetal e rigidez arterial de grávidas normais descritas por Elvan-Taspinar (2005).

A ultrassonografia com Doppler é um exame propedêutico não invasivo que possibilita a medida da velocidade do fluxo sanguíneo, através da diferença entre as frequências de ultrassom emitidas pela fonte e refletidas pelas células sanguíneas do vaso estudado, conforme descreve o princípio do efeito Doppler conforme descrito por Zubaid et al. (2000).

Para Roberts (2000), o conhecimento de que as alterações no leito vascular placentário estão envolvidas na fisiopatologia de doenças específicas da gestação como a pré-eclâmpsia e a restrição de crescimento fetal, tornou-se necessário identificar os fatores que diagnosticassem previamente as complicações na gestação e diferenciassem o padrão de normalidade da disfunção.

Na avaliação do Doppler materno, os estudos realizados por Agatisa et al. (2004), compararam a presença de incisura bilateral na artéria uterina com a predição de resultados adversos nas gestações de alto risco, como pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal.

No estudo de Faul et al. (2007), relacionado a hemodinâmica fetal, o método Doppler permitiu avaliar, de forma não invasiva, diversas medidas fetais, como artérias: umbilical, cerebral média, aorta, renais e as veias umbilicais e cava inferior, permitindo identificação de alterações na vitalidade fetal em estágios iniciais até graus mais graves.

Neste estudo utilizamos os dados de diâmetro da artéria umbilical (Art. Umb.) e cerebral média (ACM), para comparar as características de hemodinâmica fetal na gestante com e sem disfunção hipertensiva.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar as possíveis alterações no endotélio vascular, fluxo sanguíneo e redução na complacência arterial periférica em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas, comparadas a gestantes normotensas.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Avaliar as diferenças de marcadores biofísicos na gestante sem disfunção hipertensiva, comparados a gestante com disfunção hipertensiva.
- Avaliar as diferenças entre valores séricos de Proteína C reativa (PCR) na gestante sem disfunção hipertensiva, comparados à gestante com disfunção.
- Correlacionar o Índice de Massa Corpórea (IMC) à disfunção hipertensiva na gestação.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Desenho metodológico**

Este é um estudo analítico de caso controle prospectivo.

Participaram do estudo mulheres em período gestacional de 28 a 38 semanas, sem disfunções de pressão arterial (Controle), com diagnóstico de hipertensão arterial crônica (HAC) e pré-eclâmpsia (PE), divididas em três grupos: I - Controle, II - HAC e III - PE, conforme os dados dos exames ambulatoriais do prontuário.

As gestantes passaram por análise de dados clínicos, perfil de idade, paridade, idade gestacional da inclusão, critérios para HAC e PE e diagnóstico de PE.

A função endotelial foi avaliada pelo aparelho Endo-Pat 2000 (Itamar Medical LTD. Caesarea, Israel), que possui um pletismógrafo pneumático que exerce pressão uniforme sobre a superfície da falange distal, do quarto dedo da mão contrária a dominante, permitindo a medida de alterações do endotélio, mediadas pelo tônus vascular, quantificando através da oclusão de 5 minutos da artéria braquial, por um manguito padrão da pressão arterial. Após liberação do manguito, uma vasodilatação mediada pelo fluxo endotelial dependente, ocorre devido ao aumento do fluxo sanguíneo. Esta hiperemia reflexa foi capturada como aumento na amplitude do sinal PAT e a relação entre a pós-oclusão e a pré-oclusão foi calculada pelo software do equipamento Endo-PAT.

A avaliação da rigidez arterial foi realizada através da análise da velocidade de onda de pulso (VOP) que é um equipamento de diagnóstico padrão ouro, não invasivo e confiável, para mensurar a rigidez arterial, onde o registro e análise da VOP foram obtidos pelo sistema computadorizado Sphygmocor® Software Version 9.0, AtCor Medical Pty Ltd.

A mensuração da VOP foi realizada com a participante em decúbito dorsal após repouso de cinco minutos, em sala climatizada (22 -24° C). Uma fita métrica inelástica, graduada em centímetros, foi utilizada para medir as distâncias entre o pulso carotídeo, a fúrcula do esterno e entre a fúrcula do esterno e o pulso femoral. O transdutor externo (tonômetro) foi colocado diretamente sobre a pele na artéria carótida direita e na artéria femoral direita. O registro de velocidade de ondas de



pulsos foi captado por um intervalo de tempo mínimo de dez segundos. A medida da VOP foi calculada automaticamente, pela razão da distância carótida-femoral e o intervalo de tempo entre os dois pulsos.

Ao final das mensurações a gestante passou por exame de ultrassom com Doppler para avaliar a hemodinâmica materno-fetal nos grupos I, II e III, porém por indisponibilidade estrutural da MATER - Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto, o grupo I passou parcialmente por análise.

As gestantes fizeram exames laboratoriais de PCR, que foram realizados após a seleção, e coletados no dia dos exames Endo-PAT e VOP. Inicialmente apenas as gestantes dos grupos II e III foram avaliadas, por possuírem disfunção, após orientação, o grupo I passou a ser igualmente analisado.

Foram coletados dados do recém-nascido: altura, peso e idade gestacional, bem como os dados da gestante no momento do nascimento do feto.

### **3.2. Aspectos éticos, local e pacientes**

Este trabalho de pesquisa foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP) e da MATER - Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto, parecer número 1.974.303.

O estudo foi desenvolvido no Setor de Obstetrícia do HC-FMRP USP.

As mulheres que preencheram aos critérios de inclusão estabelecidos foram convidadas a participar do estudo. Gestantes em acompanhamento médico obstétrico no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – HCRP, que se enquadravam no perfil descrito nos critérios de inclusão, analisados através de prontuário digital do próprio hospital, que aceitaram, mediante esclarecimentos prestados sobre o estudo, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo I), foram selecionadas para acompanhamento

### **3.3. Cálculo amostral e seleção de pacientes**

Orabona et al. (2016), descreveram que no grupo controle a média e o desvio padrão da variável RHI (hiperemia reativa) foi de  $2,89 \pm 0,35$ , assumindo uma

diminuição de 15% na média para o grupo de pré-eclâmpsia, com um poder de 80% e um nível 5%, foram necessárias 24 pacientes em cada grupo de estudo.

Dessa forma, recrutou-se 72 gestantes, divididas em três grupos de 24 gestantes cada:

- Grupo I Controle: sem patologia hipertensiva,
- Grupo II HAC: com hipertensão arterial crônica
- Grupo III PE: com pré-eclâmpsia não sobreposta

As gestantes foram selecionadas de acordo com os resultados dos exames laboratoriais NA, K, CA, Cr, TGO, Bilirrubina, Ureia, Creatinina, Proteína Total e diagnóstico médico de pré-eclâmpsia, assim como diagnóstico prévio de hipertensão arterial crônica antes da gestação.

### **3.3.1. Critérios de inclusão**

Participaram do estudo mulheres de 28 a 38 semanas de período gestacional, sem disfunções de pressão arterial, com diagnóstico de hipertensão arterial crônica e com pré-eclâmpsia. Pacientes com HAC foram selecionadas por apresentar pressão arterial (PA) elevada antes da gestação ou antes da 20ª semana gestacional, pacientes com PE foram selecionadas por diagnóstico médico de hipertensão arterial prévia, surgimento de proteinúria após 20 semanas de gestação, aumento repentino da proteinúria já existente e aumento repentino da PA.

### **3.3.2. Critérios de exclusão**

- Gestação múltipla;
- Idade superior a 35 anos;
- Sofrimento fetal diagnosticado por exames de vitalidade fetal;
- Diabetes tipo I, prévia;
- Doenças hepáticas, cardíacas e renais;
- Achados de alteração da morfologia fetal ao ultrassom;
- Desistência da paciente.

### **3.4. Intercorrências e desconfortos no exame**

Possíveis desconfortos foram relatados quanto ao posicionamento da gestante em decúbito dorsal, por tempo estimado de 40 minutos, em uma única posição sem poder se mover.

No momento do exame de Endo-PAT, durante os 5 minutos de oclusão da artéria braquial, há percepções incômodas, como formigamento com intensidade de leve a moderada e mais intenso na ponta dos dedos da mão, sensação de peso e aumento da temperatura.

Após liberação da circulação sanguínea algumas pacientes apresentaram formigamento persistente, por aproximadamente 10 minutos.

A região pressionada pelo manguito apresentou hematoma e petéquias em algumas pacientes.

Para a coleta do exame de PCR, os riscos foram de acordo com a coleta do sangue: ruptura do vaso sanguíneo, hematoma, dor e desconforto localizado.

### **3.5. Análise estatística**

Foi realizada uma análise exploratória de dados através de medidas de posição central e de dispersão. As variáveis qualitativas estão apresentadas considerando as frequências absolutas e relativas.

O teste qui-quadrado foi aplicado para verificar quais variáveis estão associadas aos grupos, sendo que este modelo estatístico é usado para avaliar três tipos de comparação: qualidade de ajuste (também chamado teste de aderência), homogeneidade e independência das variáveis, de acordo com Karl Pearson, em 1900.

O teste ANOVA - Análise de Variância One-Way, foi realizada para comparar os grupos em relação às variáveis quantitativas. É um teste paramétrico é utilizado para verificar se existem diferenças entre as médias de uma determinada variável (variável resposta) em relação a um tratamento com dois ou mais níveis categóricos (variável preditora).

Os testes foram implementados pelo programa SAS versão 9.4.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Dados das pacientes

Todas as gestantes realizaram o pré-natal adequadamente no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC FMRP-USP).

Para a seleção das gestantes foram registrados idade e IMC. Na **Tabela 1** consideraram-se os dados de mediana e p-valor inferior a 0,05 como sendo estatisticamente significativo.

A idade das pacientes variou entre 18 e 35 anos e o índice de massa corpórea – IMC variou entre 22 e 58, sendo que a gestante foi considerada elegível para a pesquisa com IMC pré-gestacional até 34,9, considerado obesidade grau 1. Os parâmetros de peso normal estão descritos entre 18,5 e 24,9 e acima de 40, obesidade mórbida, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).

**Tabela 1** – Dados de Idade e IMC das pacientes, expressos em média e desvio padrão. Considerando N=24 pacientes por grupo.

Variável	Grupo	Média (Kg/m <sup>2</sup> )	Desvio Padrão	P-valor
Idade	I	27,36	5,96	<0,0046
	II	32,71	5,38	
	III	28,54	5,85	
IMC	I	28,01	4,18	<0,001
	II	37,1	6,17	
	III	32,67	6,63	

Grupo I - Controle; Grupo II - HAC (Hipertensão crônica), Grupo III - PE (Pré-eclâmpsia). Índice de massa corpórea. Teste ANOVA P<0,05. IMC normal de 18,5 a 24,9 Kg/m<sup>2</sup>. Sobrepeso de 25 a 29,9Kg/m<sup>2</sup> e acima de 30Kg/m<sup>2</sup> obesidade.

Todas as gestantes apresentaram sorologias negativas para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), da Hepatite B (HBsAg) e Hepatite C (HCV), sífilis (VDRL), toxoplasmose e rubéola. Apresentaram, também, exame parasitológico de fezes e urocultura negativo, bem como exame de Urina I dentro dos parâmetros

normais e diagnóstico negativo para diabetes *mellitus* tipo 1. Foram realizadas análise de dados clínicos, exames laboratoriais para diagnóstico (Proteinúria, Proteína total, Creatinina, enzimas hepáticas), análise de ultrassonografias para identificação de feto único e idade gestacional corrigida, perfil de idade, paridade, critérios para HAC e PE e diagnóstico de PE.

#### 4.2. Dados do parto

Após o parto foram coletados dados de idade gestacional, peso e altura do recém-nascido, via de parto e APGAR no primeiro e do quinto minuto.

O p-valor é considerado estatisticamente significativo quando é  $<0,05$ , sendo assim, no comparativo dos grupos idade gestacional do parto, podemos perceber diferenças estatisticamente significativas para peso fetal e altura do feto, porém não apresentou diferença estatística no APGAR do primeiro minuto e nem no APAGAR do quinto minuto.

Para a variável a diferença Idade gestacional do parto houve diferença estatística do grupo I para o grupo III e do grupo II para o grupo III, porém não apresentou diferença estatística do grupo I para o grupo II.

Para a variável peso fetal houve diferença estatística do grupo I para o grupo III e do grupo II para o grupo III, porém não apresentou diferença estatística do grupo I para o grupo II.

Para a variável altura fetal houve diferença estatística do grupo I para o grupo III e do grupo II para o grupo III, porém não apresentou diferença estatística do grupo I para o grupo II.

**Tabela 2** – Dados: Idade Gestacional, peso e altura fetal, APGAR 1º e do 5º minuto do parto expressos em média e desvio padrão. Considerando N=24 pacientes por grupo.

Variável	Grupo	Média	Desvio Padrão
Idade Gestacional – Parto	I	39,77	1,09
	II	38,26	1,68
	III	34,96	4,12

<b>Peso fetal – Gramas</b>	I	3382,77	351,56
	II	3236,17	528,13
	III	2020,33	933,38
<b>Altura Feto - cm</b>	I	49,77	2,06
	II	48,65	1,82
	III	43,93	4,73
<b>APGAR 1º Minuto</b>	I	8,38	1,45
	II	8,78	0,8
	III	7,14	2,17
<b>APGAR 5º Minuto</b>	I	9,54	0,66
	II	9,74	0,45
	III	9,24	1,18

Grupo I - Controle; Grupo II - HAC (Hipertensão crônica), Grupo III - PE (Pré-eclâmpsia). Teste ANOVA, p-valor= 0,0001 para peso e altura fetal entre os grupos I e II, I e III, II e III. Para idade gestacional p=0,0001 para os grupos I e III e II e III, não havendo diferença entre os grupos I e II. Para APGAR, não houve diferença estatística.

#### 4.3. Dados bioquímicos de PCR

Foram avaliadas 8 pacientes do grupo controle e 24 pacientes nos grupos HAC e PE.

O padrão de normalidade do PCR é até 0,5.

A **Tabela 3** abaixo, descreve os dados laboratoriais para PCR de 8 pacientes do grupo I, devido a dificuldade para realização do exame na maternidade de referência – MATER. Apenas as gestantes que aceitaram se deslocar para o Hospital das Clínicas, realizaram o exame. Portanto, o resultado dentre as gestantes do grupo I que fizeram o exame, nenhuma delas apresentou marcadores acima de 0,5, (valores normais) o que representa 100% do grupo. No grupo II, das 24 pacientes avaliadas, 14 apresentaram valores alterados, representando 58,33% do grupo e no grupo III, também houve 14 pacientes com marcadores acima de 0,5, representando a mesma porcentagem.

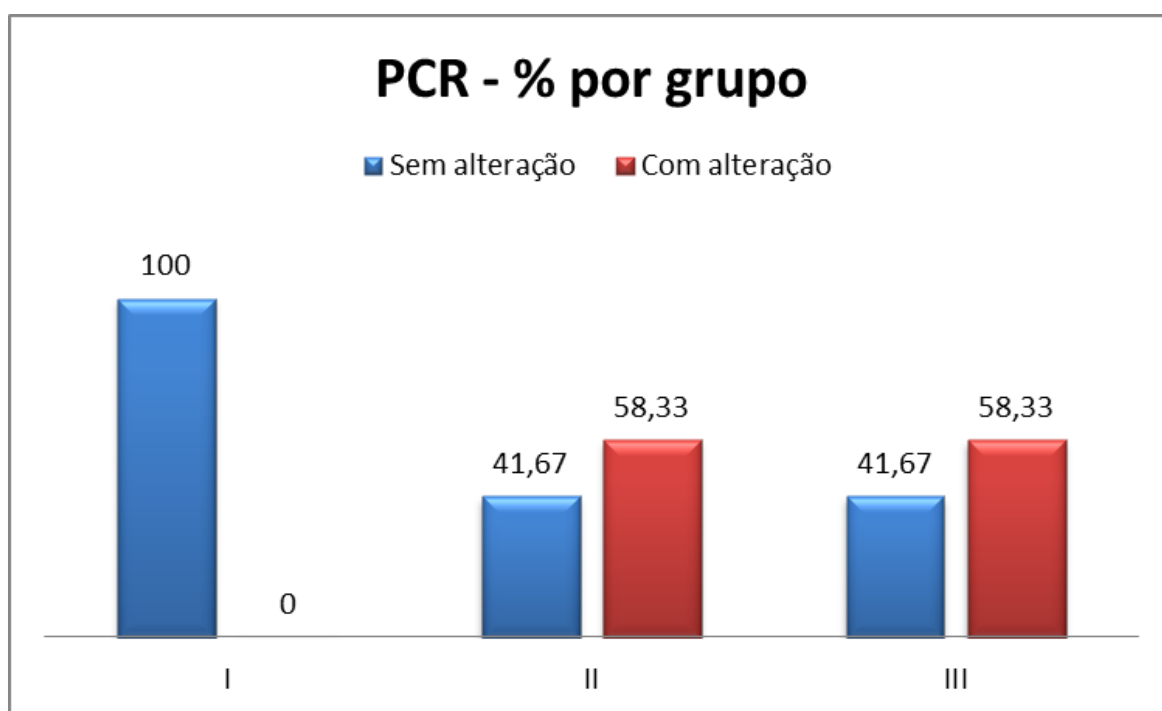
Baseado no p-valor do teste Qui-quadrado 0,0094, tem-se evidências estatísticas de que existe associação entre os grupos com a variável PCR, como se observa na **Tabela 3**, onde o grupo I difere dos grupos II e III.

Na **Figura 7**, podemos perceber em porcentagem, que nos grupos II e III os valores de PCR apresentaram se elevados e no grupo controle não houve alteração em nenhuma paciente.

**Tabela 3** – Dados relacionados a dosagem de Proteína C reativa, sem alteração e com alteração, expressos em mediana.

	I	II	III
<b>Sem alteração</b>	N=8 100%	N=10 41,67%	N=10 41,67%
<b>Com alteração</b>	N=0 0%	N=14 58,33%	N=14 58,33%

Grupo I - Controle; Grupo II - HAC (Hipertensão crônica), Grupo III - PE (Pré-eclâmpsia). Baseado no teste Qui-quadrado  $p < 0,0094$ , identificamos que dentre os grupos pesquisados, há diferença estatística comparando o grupo I com II e I com III, mas não há diferença estatística entre os grupos II e III.



**Figura 7.** Comparativo entre grupos para proteína C reativa (PCR), expressos em porcentagem, onde o grupo teve 100% das pacientes sem alteração concentrações

(cor azul) e nos grupos II e III, 58,33% das mulheres apresentaram maiores níveis de PCR (cor vermelha).

#### **4.4. Dados da ultrassonografia com Doppler**

A ultrassonografia com Doppler foi realizada com objetivo de avaliar a hemodinâmica fetal. Neste exame foram avaliados Peso e altura do feto, Artéria Cerebral Média (ACM), Artéria Umbilical (Art. Umbilical) e Índice de líquido amniótico - ILA.

Foram avaliadas 9 pacientes com Doppler no grupo I e nos grupos II e III, foram avaliadas 24 pacientes em cada grupo. Tivemos dificuldade para a realização do exame, com efeito, Doppler na Maternidade de referência – MATER, pois não faz parte da rotina clínica do hospital e as gestantes não aceitaram se deslocar para o Hospital das Clínicas para realização dos exames.

Em gestações normais, a resistência vascular na artéria umbilical é baixa e a resistência na artéria cerebral média (ACM) é elevada, o aumento da resistência na Art. umbilical influencia diretamente o crescimento fetal.

Na avaliação estatística não houve diferença entre os grupos I e II e entre os grupos I e III, porém há diferença significativa entre os valores do grupo I para o grupo III para os parâmetros de Art. Umbilical.

Para o ILA os parâmetros de normalidade são de 8 a 25 centímetros, diminuído quando está inferior a 8 centímetros e aumentado quando está superior a 25 centímetros.

Durante a coleta de dados duas pacientes do grupo III – Pré-eclâmpsia, tiveram infarto placentário.

Na **Tabela 4**, podemos perceber que para a variável ILA, apresentou diferença estatística de p-valor de 0,002 do grupo I para o grupo II e do grupo I para o grupo III e do grupo II para o grupo III. Para a ACM, apresentou diferença estatística de p-valor < 0,0257 do grupo I para o grupo II e do grupo I para o grupo III, mas não apresentou diferença estatística entre os grupos II e III.

**Tabela 4** – Valores de média e desvio padrão, referentes ao exame de



ultrassonografia com efeito Doppler das artérias: Umbilical e Cerebral Média (ACM) e valores de ultrassonografia para índice de líquido amniótico (ILA).

Variável	Grupo	Média (cm)	Desvio Padrão
Art. Umbilical	I	0,57	0,16
	II	0,64	0,11
	III	0,69	0,25
ACM	I	0,95	0,39
	II	1,03	0,46
	III	0,75	0,11
ILA	I	11,71	2,75
	II	13,88	4,38
	III	9,36	2,92

Para a Artérias Umbilical, houve diferença estatísticas entre os grupos I e III apenas. Para ACM, houve diferença entre os grupos I e II, I e III, mas não houve diferença entre II e III. Para ILA os parâmetros de normalidade são de 8,0 a 25 centímetros (cm). Inferior a 8,0cm está diminuído e superior a 25cm está aumentado. Houve diferença estatística com p-valor <0,0001 entre os grupos I e II e I e III e entre os grupos II e III p=0,0239.

#### 4.5. Tipo de Parto

De acordo com a **Tabela 5**, podemos identificar que das 24 pacientes do grupo I, apenas 1 realizou parto cesárea, representando 7,69%, já no grupo II, das 24 pacientes avaliadas, 7 realizaram parto cesárea, representando 30,43% e no grupo III, houveram 12 partos cesáreas equivalentes a 50% das gestantes.

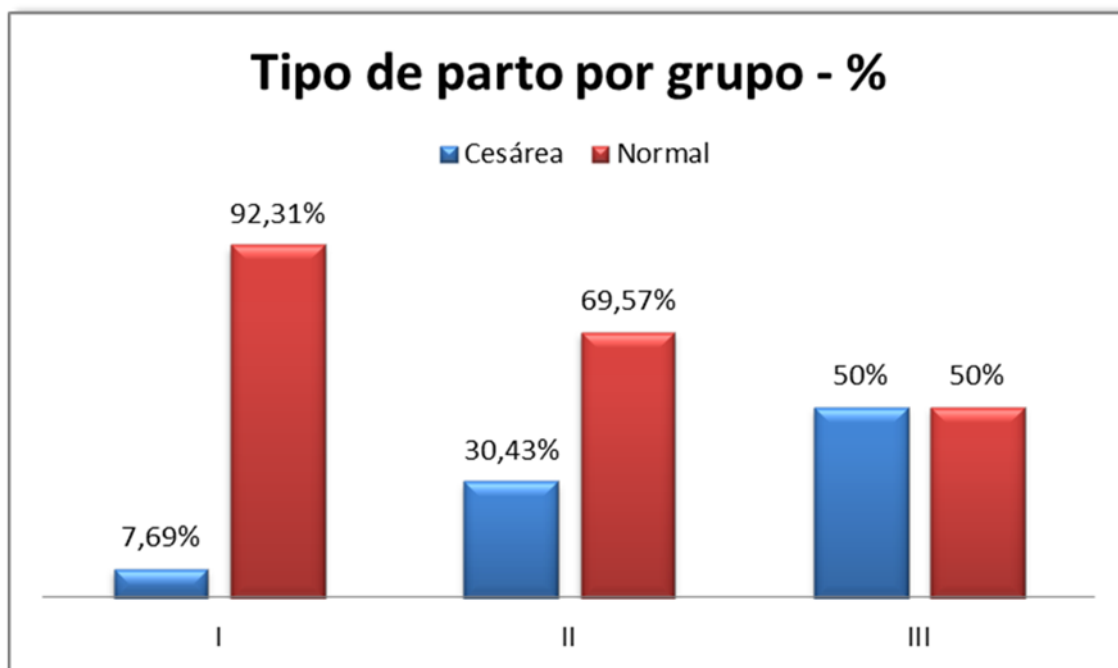
Baseado no p-valor do teste Qui-quadrado p=0,0312, tem-se evidências estatísticas de que existe associação entre o grupo de risco, com a variável parto cesárea, como se observa na **Tabela 5** e expressos em porcentagem na **Figura 8**.

**Tabela 5** – Números de partos cesárea e por via vaginal (normal), comparados entre grupos, expressos em porcentagem e analisados pelo teste qui-quadrado. Considerando N=24 pacientes por grupo.

Grupos:	I	II	III
<b>Parto Cesárea</b>	1 7,69%	7 30,43%	12 50%
<b>Parto Normal</b>	23	17	12

	92,31%	69,57%	50%
<b>Pacientes por grupo</b>	24	24	24

Grupo I - Controle; Grupo II - HAC (Hipertensão crônica), Grupo III - PE (Pré-eclâmpsia). O teste qui-quadrado com p-valor < 0.0312, com diferença estatística entre os grupo I e II, I e III, e para II e III, para parto cesárea.



**Figura 8.** Comparativo entre grupos para tipos de parto cesárea e normal, expressos em porcentagem, podemos verificar que o número de partos cesárea representa 50% no grupo III (cor azul), 30,43% no grupo II e apenas 7,69% no grupo I.

#### 4.6. Dados de análise utilizando o equipamento Endo-PAT

Na **Tabela 6**, abaixo, podemos notar que os classificamos abaixo de 0,5 lnRHI (índice de hiperemia reativa), pacientes com disfunção e acima de 0,5lnRHI, pacientes sem disfunção endotelial. No grupo I, 45,84% apresentam valores inferiores a 0,5, no grupo II, 54,17% e no grupo III 25% apresentaram disfunção no endotélio vascular.

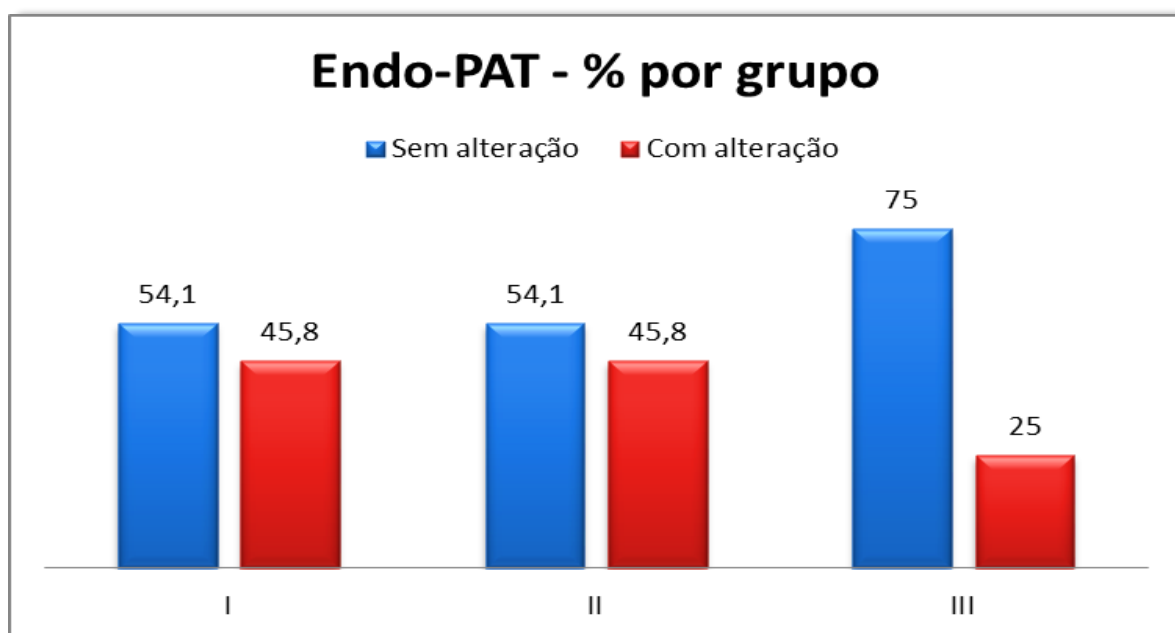
Baseado no p-valor do teste Qui-quadrado é de 0,1957, não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém têm-se evidências estatísticas de que existe associação entre os grupos II e III e a disfunção endotelial, porém que

em gestantes normotensa – grupo 1, também encontramos evidências de disfunção, como demonstrado na **Tabela 6** e expressos em porcentagem na **Figura 9**.

**Tabela 6** – Dados relacionados ao exame realizados pelo equipamento Endo-PAT, expressos em porcentagem para pacientes com disfunção e sem disfunção endotelial.

Grupos	Endo-PAT		
	I	II	III
<b>Sem alteração</b>	12 54.16%	13 54.17%	18 75.00%
<b>Com alteração</b>	12 45.84%	11 45.83%	6 25.00%

Grupo I - Controle; Grupo II - HAC (Hipertensão arterial crônica), Grupo III - PE (Pré-eclâmpsia). Podemos identificar que as pacientes com alteração endotelial, representaram no grupo I - 45,84%, no grupo II 45,83% e no grupo III – 25%. Não havendo diferença estatística significativa entre os grupos.



**Figura 9.** Comparativo de tipos de parto entre os grupos. Considerando a cor vermelha para representar alteração endotelial, tivemos no grupo I - 45,84%, no grupo II 45,83% e no grupo III – 25%.

#### 4.7. Dados de análise utilizando o equipamento VOP

Considera-se parâmetro de normalidade de rigidez arterial periférica, quando os valores de PWV (Velocidade de Onda de Pulso) estão próximos de 5,0m/s, quando os valores se apresentam acima ou abaixo de 5,0 apresentam alteração de rigidez vascular.

A **Tabela 7** abaixo descreve que para a variável quantitativa obtida através do equipamento VOP, houve diferença estatística do grupo I para o grupo II, do grupo I para o grupo III, porém não há diferença estatística entre os grupos II e III.

No grupo I, 50% das gestantes apresentam valores para rigidez vascular periférica PWV acima de 5 m/s, no grupo II 95.83% apresentaram disfunção vascular e no grupo III, 95.83% das pacientes também apresentaram disfunção.

O p-valor apresentado pelo teste Qui-quadrado é de 0,001, portanto, tem-se evidências estatísticas de que existe associação entre os grupos de risco (HAC e PE) e a disfunção endotelial, mas que em gestantes normotensas também há evidências de disfunção, como demonstrado na **Tabela 7**.

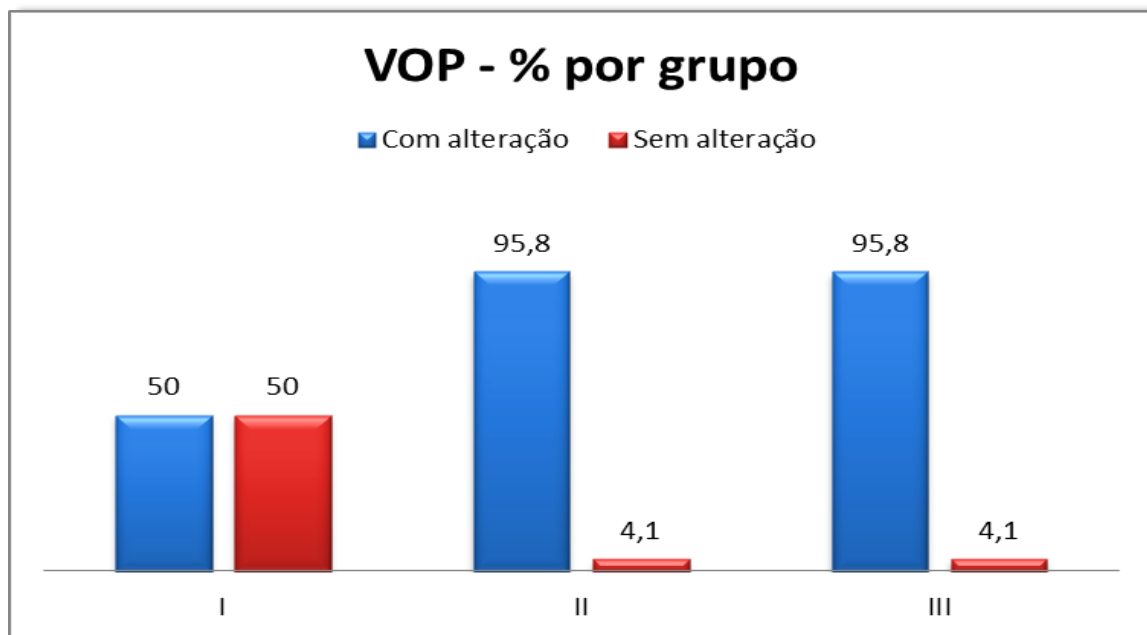
Dessa forma, podemos relacionar que nos grupos onde há disfunção hipertensiva, há indicadores estatísticos para diminuição da complacência vascular.

A **Figura 10** demonstra em porcentagem as pacientes que apresentaram disfunção e as que estavam sem alteração vascular periférica, evidenciando que nos grupos II e III existe alto índice de disfunção.

**Tabela 7** – Dados relacionados ao exame realizados pelo equipamento VOP, expressos em porcentagem e teste Qui-quadrado.

	VOP – grupos		
	I	II	III
<b>Sem alteração</b>	12 50.00%	1 4.17%	1 4.17%
<b>Com alteração</b>	12 50.00%	23 95.83%	23 95.83%

Grupo I - Controle; Grupo II - HAC (Hipertensão crônica), Grupo III - PE (Pré-eclâmpsia). No grupo I, 50% das gestantes apresentam valores para rigidez vascular periférica PWV acima de 5 m/s, no grupo II 95.83% apresentaram disfunção vascular e no grupo III, 95.83% das pacientes também apresentaram disfunção.



**Figura 10.** Comparativo entre grupos para rigidez arterial periférica representado em porcentagem para pacientes que apresentaram alteração e pacientes que não apresentaram alteração. Grupo I – 50% das pacientes apresentaram disfunção representadas pela cor azul no gráfico, no grupo II e III, 95,8% das pacientes apresentaram alteração na rigidez arterial periférica.

## Discussão

Por meio deste trabalho pudemos comparar gestantes com disfunções hipertensivas às gestantes normotensas e percebemos que o IMC das gestantes com disfunção hipertensiva apresentaram-se com valores superiores ao das gestantes sem disfunção, corroborando com dados já citados em literatura conforme Martinez et al. (2014).

Este estudo iniciou-se com a avaliação dos parâmetros quantitativos de peso e Índice de Massa Corpórea (IMC), onde identificamos que das 72 mulheres avaliadas, apenas 11,11% das estavam com o peso adequado para a altura. Gestantes com disfunção hipertensiva foram classificadas com obesidade, no grupo PE apresentaram IMC médio de 32,67kg/m<sup>2</sup> e no grupo HAC de 37,6kg/m<sup>2</sup> e as gestantes sem disfunção apresentaram IMC médio de 28kg/m<sup>2</sup>, demonstrando que o controle do peso é de extrema importância para que o risco hipertensivo diminua.

Com relação a variável de idade materna a média foi de 27,3 anos para o grupo controle (I), 32,7 para o grupo HAC (II) e de 28,5 para o grupo PE (III).

Em relação aos dados do recém-nascido, podemos perceber diferenças estatisticamente significativas foram para peso e altura, porém sem diferença estatística no APGAR do primeiro minuto e do quinto minuto. A média de peso fetal no grupo PE (I) foi de 2020 gramas, enquanto que nas gestantes do grupo HAC (II) e PE (III) o peso fetal ficou acima de 3200 gramas, que vem ao encontro dos dados de idade gestacional, onde mulheres do grupo controle atingiram tempo médio gestacional de 34,9 semanas, considerado pré-termo, já que o parto precoce é a resolução para o quadro de pré-eclâmpsia, situação também descrita por Martinez et al. (2014), pois o desenvolvimento do feto é decorrente da potencialidade genética e regulado pela nutrição e pela resposta endócrina a que ele está submetido conforme Cetim et al. (2009).

Williams et al. (2003) diz que a resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias umbilicais depende das condições da circulação uteroplacentárias. O aumento da resistência ao fluxo sanguíneo na artéria umbilical bloqueia o fluxo de sangue durante a diástole, e prejudica as trocas gasosas materno-fetais. Complicações como a restrição de crescimento fetal estão relacionados a pré-eclâmpsia pela insuficiência placentária, que resultam na deficiência nutrientes e reduz a oxigenação fetal, o feto desacelera seu crescimento e reduz a movimentação. A

resposta fetal diante da hipóxia crônica provocada pela insuficiência placentária é avaliada pelo estudo do Doppler da Artéria Cerebral Média (ACM). Quando há hipóxia, fluxo sanguíneo fetal é redistribuído, priorizando o fluxo a determinados órgãos e sistemas, como miocárdio, as adrenais, o cérebro, caracterizando centralização fetal.

Para o índice de líquido amniótico (ILA) os parâmetros de normalidade são de 8 a 25 centímetros, diminuído quando está inferior a 8 centímetros e aumentado quando está superior a 25 centímetros. Para a variável ILA, houve diferença estatística entre o grupo sem disfunção hipertensiva, comparado aos grupos com disfunção hipertensiva, porém os parâmetros se mantiveram dentro da normalidade na quantidade de líquido amniótico para todos os grupos, demonstrando que não havia correlação com hipóxia fetal, conforme estudo de Provinciatio (2000).

Martinez et al. (2014), em seu estudo, relata que a Artéria Umbilical das gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, apresentou dados significativamente superiores ao de gestantes com hipertensão gestacional, o que sugere desenvolvimento alterado para a circulação da placenta nas pacientes com pré-eclâmpsia. Neste presente estudo, não houve diferença estatística para os parâmetros de artéria umbilical entre os grupos.

Para a Artéria Cerebral Média (ACM), este estudo apresentou diferença estatística comparando o grupo I com o grupo II e do grupo I para o grupo III, mas não apresentou diferença estatística entre os grupos II e III, corroborando com o que Williams et al. (2003) relatou em seu estudo, onde cita que poderia haver, neste caso, resposta fetal diante a hipóxia provocada pela insuficiência placentária, mesmo tendo apresentado ILA dentro dos parâmetros de normalidade.

Estudos recentes mostram que em gestações que tiveram pré-eclâmpsia como complicação, apresentaram alterações na rigidez aórtica e aumento na resistência vascular periférica, já descrito por Westerbacka (2005). Não encontramos diferenças estatísticas na velocidade de onda de pulso (VOP) entre os grupos estudados, porque o grupo controle também apresentou alteração na resistência vascular. Sendo assim, percebemos que as disfunções ocorreram em maior volume nas gestantes dos grupos com hipertensão crônica e com pré-eclâmpsia. Esse resultado é esperado e explicado pelo fato de que qualquer alteração no tônus muscular dos vasos, altera as pequenas artérias e as ondas refletidas ocasionam

aumento na complacência das artérias elásticas, onde a resistência vascular periférica é oposta ao fluxo sanguíneo nos vasos. Esses valores são determinados pela relação entre fluxo sanguíneo e a pressão arterial, quando a pressão aumenta a VOP (velocidade de onda de pulso) aumenta também, a VOP aumentada eleva a pressão arterial e dessa forma ocorre um ciclo onde a rigidez arterial se agrava (SAFAR et al. 2003)

A proteína C (PCR) é um marcador inflamatório que está presente em quadros de disfunção endotelial, conforme descrito por Cabral (2002). No presente trabalho, não identificamos que o grupo controle apresentou marcadores alteração. Já nos grupos com disfunção hipertensiva os valores apresentaram-se alterados. No grupo HAC, os valores alterados representaram 58,33% das gestantes e no grupo PE, também houve 14 pacientes com marcadores acima de 0,5, representando a mesma porcentagem. Em contrapartida, podemos perceber que o diagnóstico precoce da disfunção endotelial, permite controlar a evolução da doença para casos mais graves. Em eventos de pré-eclâmpsia, pode ser utilizada como preditor da doença no início da gestação, visto que as alterações se mostram mais evidentes na gestante com disfunção hipertensiva crônica.

Sabe-se que a disfunção endotelial é o mecanismo central na fisiopatologia da pré-eclâmpsia (WARRINGTON et al., 2013). Vários relatos demonstraram que o fluxo de dilatação mediada é significativamente reduzido em pacientes com pré-eclâmpsia, quando comparados a gestantes normotensas, (NOORI et al. 2010) confirmando que a pré-eclâmpsia está associada à disfunção endotelial.

Nossos resultados estão de acordo com o estudo realizado por YINON et al. em 2006, que examinou 17 mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia com idade gestacional média de 32 semanas e as comparou com 25 mulheres gestantes normotensas. Identificaram que as mulheres com pré-eclâmpsia tinham valores de hiperemia reativa (RHI) significativamente mais baixos ( $1,5 \pm 0,1$  vs  $1,8 \pm 0,1$ ) do que em gestantes normotensas.

Sabe que a disfunção endotelial precede a pré-eclâmpsia clínica (CARTY, 2012). Um estudo de coorte prospectivo foi realizado em gestantes normotensas no primeiro ou no início do segundo trimestre de gestação e acompanhadas até o momento do parto, determinou que a medida do hiperemia reativa pode ser usada



como um preditor de pré-eclâmpsia. As participantes com pré-eclâmpsia de início precoce foram comparadas com pré-eclâmpsia de início tardio, e o resultado foi de que não houve diferença estatisticamente significativa na RHI entre pacientes com pré-eclâmpsia precoce e tardia ( $p > 0,05$ ). Embora os números sejam pequenos, esse achado sugere que a disfunção endotelial está presente na pré-eclâmpsia precoce como também na tardia, e que este pode ser o mecanismo envolvido na fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

Embora alguns autores sugiram que a pré-eclâmpsia de início precoce é resultado de uma placentação prejudicada (CROSS, 2003 ) e que a pré-eclâmpsia tardia é resultado da predisposição materna, conforme relatado por Valensise et al. (2008), ambos estão associados à disfunção endotelial, como a causa da pré-eclâmpsia ainda não é bem definida, temos dificuldade em atribuir o que tem maior importância.

Na gravidez, uma correlação semelhante entre o RHI e a pressão arterial média foi encontrada em um estudo feito em Israel, onde avaliaram a relação da pré-eclâmpsia com os distúrbios respiratórios do sono (YINON et al., 2006), essa relação ilustra o impacto da pressão arterial na função microvascular.

A pré-eclâmpsia é caracterizada por vasoconstrição generalizada, aumento da resistência periférica, ativação plaquetária, redução do volume plasmático e baixa perfusão de órgãos (KENNY et al, 2002), porém a etiologia ainda não está clara, embora evidências sugiram que incrementos na pressão sanguínea possam repercutir em disfunção endotelial, levando a incapacidade das células endoteliais liberarem fatores relaxantes para promover vasodilatação (GILBERT et al., 2008). Sabe-se que a disfunção endotelial conduz a características clínicas generalizadas de pré-eclâmpsia. Apesar das limitações anteriormente citadas, este trabalho aponta que a disfunção endotelial ocorre na pré-eclâmpsia e na hipertensão crônica em gestantes, comparadas à gestantes sem disfunção hipertensiva. Neste estudo, houve evidências estatísticas de que existe associação entre o grupo de risco e a disfunção endotelial, mas que em gestantes normotensas, também há evidências de que há disfunção endotelial, por esse motivo, sugere-se que sejam levadas em consideração hábitos de vida que poderiam influenciar na disfunção endotelial. Um estudo desenvolvido por Carty et al. (2012), demonstra que o endo-PAT pode ser

usado com segurança e confiabilidade para avaliar mudanças na função endotelial, desde sejam levados em conta erros de medição e interpretação de resultados.

Assim, o presente estudo documenta objetivamente que em mulheres com PE e hipertensão crônica, ocorrem alterações nas propriedades dinâmicas da parede arterial e da pressão central comparativamente a mulheres sem a disfunção hipertensiva, as quais poderão resultar de modificações estruturais e contribuir para o aumento do risco cardiovascular das mulheres com as patologias estudadas.

A saúde do endotélio vascular e a complacência arterial periférica no processo gestacional e garante menor risco de desenvolvimento de patologias associadas a doenças cardiovasculares e descontrole nos níveis pressóricos, permitindo boa perfusão uteroplacentária e bom desenvolvimento fetal. Deste modo, este estudo apoia a estratégia de vigilância cardiovascular precoce e continuada para todas as mulheres com hipertensão crônica pré-gestacional por já ser considerada gestante de alto risco, podendo estender-se às gestantes sem disfunção hipertensiva, haja vista que alterações endoteliais também foram identificadas neste grupo. Ressalta-se ainda a importância de avaliar parâmetros laboratoriais, bem como o monitoramento da saúde do bebê e da gestante no puerpério.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se, com este estudo, que a função do endotélio vascular íntegro, na gestação, é de total importância para que haja boa perfusão uteroplacentária e nutrição fetal, visto que tem função anti-inflamatória, anticoagulante e vasodilatadora essenciais para a manutenção da homeostasia.

Na gestante com hipertensão arterial crônica, ocorre disfunção endotelial, o que de alguma forma contribui para quadros mais graves acometendo o sistema cardiovascular, incluindo fatores de risco para o desequilíbrio pressórico. Na pré-eclâmpsia, devido à má formação das artérias espiraladas, esse fluxo já está comprometido e associando essa restrição de fluxo à disfunção endotelial, o risco de piora no quadro hipertensivo se acentua.

Tais dados nos levam a concluir que quanto mais cedo se identifica a disfunção endotelial, providências preventivas para risco hipertensivo podem ser tomadas. É de importante relevância, que para as gestantes que não apresentavam doença hipertensiva e neste estudo apresentaram disfunção endotelial, há risco elevado de desenvolvimento de hipertensão e outras disfunções decorrentes do endotélio alterado, fazendo-se necessário mais estudos para compreender quais são as causas dessa alteração e como preveni-las.

## Referências bibliográficas

- Agatista, PK. Ness, R. Roberts, J. Constantino, J. Kuller, L. Mclaughlin, M. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclâmpsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management Postterm Pregnancy. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Washington, n. 55, Sept. 2004. Revisado em 2019.
- Antônio Carlos Vieira Cabral, Janaína de Freitas Lázaro, Zilma Nogueira Reis Vitra. Concentração Sérica Materna da Proteína C Reativa em Gestações Complicadas pela Pré-eclâmpsia. Belo Horizonte/M.G. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/26353692\\_Concentracao\\_Serica\\_Materna\\_da\\_Proteina\\_C\\_Reativa\\_em\\_Gestacoes\\_Complicadas\\_pela\\_Pre-eclampsia](https://www.researchgate.net/publication/26353692_Concentracao_Serica_Materna_da_Proteina_C_Reativa_em_Gestacoes_Complicadas_pela_Pre-eclampsia) > Acesso em: Junho de 2019.
- Carty DM, Anderson L, Duncan CN, Baird DP, Rooney LK, Dominiczak AF, Delles C. "Peripheral arterial tone: assessment of microcirculatory function in pregnancy." *J Hypertens*. 2012.
- Carty DM. Preeclampsia; early prediction and long-term consequences. PhD thesis: University of Glasgow; 2012.
- Cavalli RC, Sandrim VC, Santos JET, Duarte G. Predição de pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. pg 31(1):1-4. 2009.
- Conrad KP *Am J. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 Aug; 301(2):R267-75.
- Cross JC. The genetics of pre-eclampsia: a feto-placental or maternal problem? *Clin Genet*. 2003 Aug; 64(2):96-103.
- Cetim, I. Alvino, G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta*. 2009.
- Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, Mock J. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension*. 1995 Sep; 26(3):503-8.
- Elvan-Taspinar, A. Franx, A. Bots, M. Koomans, H. A. Bruinse, H. W. Arterial stiffness and fetal growth in normotensive pregnancy. *Am J Hypertens*. 2005.
- Faul, F. Erdfelder, E. Lang, A.G. & Buchner, A. A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 2007.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Pré-eclâmpsia – São Paulo 2019. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE\\_ECLAYMPSIA.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAYMPSIA.pdf)> Acesso em: Junho de 2019.

Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC J. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *Clin Invest.* 1973 Nov; 52(11):2682-9.

Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeeck M, Murphy SR, Granger JP Am J. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Feb; 294(2):H541-50.

Haller H, Ziegler EM, Homuth V, Drab M, Eichhorn J, Nagy Z, Busjahn A, Vetter K, Luft FC. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. *Hypertension.* 1997 Jan; 29(1 Pt 2):291-6.

Kahhale, S. Francisco, R.P.V. Zugaib, M. Pré-Eclampsia. *Rev Med. São Paulo/S.P.* 2018.

Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Hemodinâmica materna entre 11 e 13 semanas de gestação e risco de pré-eclâmpsia. *Obstet Gynecol.* 2012 jul; 40 (1): 28-34.

Keizer, J.L. Zwart, J.J. Meerman, R.H. Harinck, B.I. Feuth, H.D. Roosmalen, J. Obstetric intensive care admissions: a 12-year review in a tertiary care centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006.

Kenny LC, Baker PN, Kendall DA, Randall MD, Dunn WR. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2002 Jul; 103(1):67-73.

Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension.* 1999 Aug; 34(2):201-6.

Martinez, N.F. Filgueira, G.C. Machado J.S. Santos, J.E. Sandrim, V.C. Duarte, G. Cavalli, R.C. Características clínicas e laboratoriais de gestantes com pré-eclâmpsia versus hipertensão gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014.

Melo, B.C.P. Amorin, M.M.R. Katz, L. Coutinho, I. Veríssimo, G. Perfil epidemiológico e evolução clínica pós-parto na pré-eclâmpsia grave. Trabalho realizado no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE. *Rev Assoc Med Bras* 2009.

Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl. Ed. J Med,* pg 329(27): 2002-12; 1993.

Nisell H, Hjendahl P, Linde B. Cardiovascular responses to circulating catecholamines in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Clin Physiol*. 1985 Oct; 5(5):479-93.

Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010 Aug 3; 122(5):478-87.

Noris, M. Casiraghi, F. Todeschini, M. Regulatory T cells and T cell depletion: role of immunosuppressive drugs. *Journal of the American Society of Nephrology* : 2008.

Orabona, R. Sciatti, E. Vizzardi, E. Bonadei, I. Valcamonico, A. Metra, M. Frusca, T. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with a previous pregnancy complicated by early or late pre-eclâmpsia. 2 Section of Cardiovascular Diseases, Department of Medical and Surgical Specialties. Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Italy. 2016.

Organização Mundial de Saúde - OMS. Avaliação da Qualidade do Cuidado nas Complicações Graves da Gestação; 2011.

Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, Kuvin JT. Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:253758–253758.

Pizzi, O. Brandão, A.A. Magalhães, M.E.C., Pozzan, R. Brandão, A.P. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* vol.13(1): 2006.

Polonia, Jorge. Olival, Catarina. Ribeiro, Sílvia. Silva, José. Barbosa, Loide. Avaliação das propriedades hemodinâmicas centrais da parede arterial em mulheres com pré-eclâmpsia prévia. *Revista Portuguesa de Cardiologia (edição em inglês)*, volume 33, edição 6, junho de 2014.

Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacol Rep*. 2006; 58 Suppl():69-74.

Provinciatto, A. Estudo do índice de líquido amniótico em gestantes com hipertensão arteriale sua relação com a vitalidade fetal e resultados perinatais. *Rev. Bras. de Ginecol. e Obstet*. Vol 23, n4. Rio de Janeiro, 2000.

Roberts, J.M. Preeclâmpsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000.

Spasojevic M, SA Smith, Morris JM. Análise da onda de pulso arterial periférica em mulheres com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional. *Galeria ED BJOG*. 2005 de novembro; 112 (11): 1475-8.

Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008 Nov; 52(5):873-80

Vural P. Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2002 Mar; 317(1-2):65-70.

Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension*. 2013 Oct; 62(4):666-73.

Wesam, Telfah. Preeclampsia during pregnancy. Disponível em: <https://www.slideshare.net/wesamsooma/pre-eclampsia-34779234> > Acesso em: Junho de 2019.

Westerbacka, J. Leinonen, E. Salonen, J.T. Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2005.

Williams, K.P. Farquharson, D.F. Bebbington, M. Dansereau, J. Galerneau, F. Wilson, R.D. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2003.

Yinon, D. Lowenstein, L. Suraya, S. Beloosesky, R. Zmora, O. Malhotra, A. Pillar, G. Pre-eclâmpsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur Respir J* . 2006.

Yoshida A, Nakao S, Kobayashi M, Kobayashi H. Flow-mediated vasodilation and plasma fibronectin levels in preeclampsia. *Hypertension*. 2000 Sep; 36(3):400-4.

Zanette, E. Parpinelli, M.A. Surita, F.G. Costa, M.L. Haddad, S.M. Sousa, M.H. Pinto e Silva, J.L. Souza, J.P. Cecatti, J.G. Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group. Maternal near miss and death among women with severe hypertensive disorders: a Brazilian multicenter surveillance study. *Reprod Health*. 2014

Zubaib, M. Miyadahira, S. Nomura, R.M.Y. Francisco, R. P.V.; Dopplervelocimetria obstétrica. In: *Vitalidade Fetal: propedêutica e avaliação*. Primeira ed. São Paulo; Editora Atheneu, 2000.

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1:	Aceite do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.....	60
Anexo 2:	Parecer consubstanciado de aprovação CEP - Comitê de Ética Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina Ribeirão Preto.....	62
Anexo 3:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do grupo controle.....	65
Anexo 4:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do grupo HAC e PE.....	70
Anexo 5:	Dados computados por grupo.....	75
Anexo 6:	Tabela de dados de: Idade, Peso, IMC, Pressão Arterial e Pulso.....	77
Anexo 7:	Tabela de dados dos exames VOP, Endo-PAT e PCR.....	79
Anexo 8:	Tabela de dados do parto: Idade gestacional, tipo de parto e dados do feto: Peso, Altura e APAGAR do primeiro e quinto minuto.....	81
Anexo 9:	Tabela de dados do exame de ultrassonografia com Doppler: Artéria Umbilical, Artéria Cerebral Média, Bolsão e Índice de líquido amniótico (ILA).....	83



**Anexo 1 – Aceite do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – comissão de pesquisa.**



**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar - Ribeirão Preto-SP - CEP 14049- 900  
Fone (016) 3602-2583 - Fax (016) 3602-1524

Ribeirão Preto, 15 de dezembro de 2016.

Ilmo. Sr. Prof. Dr.  
Ricardo de Carvalho Cavalli

Prezado Professor,

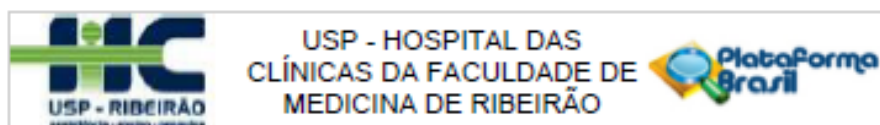
O projeto intitulado **“Avaliar as possíveis alterações no endotélio dos vasos sanguíneos da gestante com disfunções hipertensivas”**, protocolado sob nº 579 de sua autoria foi analisado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Informamos que o projeto foi **APROVADO COM SUGESTÕES** para ser desenvolvido em nosso Departamento, devendo ser enviado à Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto para análise, antes do início da coleta de dados.

Atenciosamente,

**Profa. Dra. Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva**  
Vice-Presidente da Comissão de Pesquisa do Departamento de  
Ginecologia e Obstetrícia – FMRP-USP

## Anexo 2 – Parecer consubstanciado de aprovação CEP - Comitê de Ética Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina Ribeirão Preto



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da qualidade endotelial e do tônus arterial periférico em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.

**Pesquisador:** HELLEN CRISTIANE GREPI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 64756317.6.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.974.303

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo caso-controle onde as pacientes serão alocadas em 3 grupos de pesquisa, sendo eles: grupo sem doença hipertensiva, com pré-eclâmpsia e Hipertensão arterial crônica de acordo com os critérios definidos pela OMS. Aonde serão analisados a função endotelial destas gestantes.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a qualidade endotelial dos vasos sanguíneos e o tônus arterial em mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Constam no protocolo da plataforma Brasil e no projeto. E os itens sugeridos foram incorporados ao projeto e TCLE.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem escrita e detalhada, com objetivo pertinente e metodologia adequada.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos foram alterados incorporando as sugestões feitas e um TCLE para o grupo controle foi anexado.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO  
Telefone: (16)3802-3228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.974.303

**Recomendações:**

Sem recomendações adicionais

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 2- 22/02/2017, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido corrigido e alterado em 21/02/2017 assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(grupo controle) versão 01 de 06/03/2017, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_844789.pdf	07/03/2017 10:21:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEgrupocontroleVersao1.docx	06/03/2017 13:26:56	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Outros	carta_resposta_cep_pdf.pdf	02/03/2017 17:47:43	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	02/03/2017 17:47:06	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Outros	carta_alteracao_v2_23_02_2017_2017_.pdf	02/03/2017 17:46:42	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Outros	carta_alteracao_v2_23_02_2017.docx	02/03/2017 17:45:58	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Outros	aprovacao_upc_versao2.pdf	02/03/2017 17:44:53	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2_23_02_2017.docx	02/03/2017 17:42:55	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Orçamento	Orcamento_versao2.xlsx	02/03/2017 17:42:32	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto_versao2_23_02_2017.docx	02/03/2017 17:42:21	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-600  
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO  
Telefone: (16)3802-2228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.974.303

Investigador	projeto-versao2_23_02_2017.docx	02/03/2017 17:42:21	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Orçamento	AprovacaoOrçamento2.pdf	13/02/2017 15:51:03	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Folha de Rosto	folhadestoro.pdf	30/01/2017 15:13:54	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RGO.docx	12/01/2017 11:19:23	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Outros	Oficio.pdf	15/12/2016 11:43:29	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCEpat.docx	15/12/2016 23:16:02	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Orçamento	Orçamento.xlsx	15/12/2016 17:34:25	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito
Cronograma	Cronograma.xlsx	15/12/2016 17:32:01	HELLEN CRISTIANE GREPI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Não

RIBEIRÃO PRETO, 21 de Março de 2017

Assinado por:  
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA  
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO  
Telefone: (16)3802-2228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: csp@hcrp.usp.br

### **Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do grupo controle.**

#### **Termo de consentimento livre e esclarecido**

**Título do projeto:** Avaliação da qualidade endotelial e do tônus arterial periférico mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.

#### **Responsáveis:**

Hellen Cristiane Grepí Okano – CREFITO: 163156-F

Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli – CREMESP 91.680

#### **Convite**

Estamos convidando você a participar de um estudo que avalia a qualidade da circulação do seu sangue e dos seus vasos sanguíneos durante sua gestação.

Faremos em você, dois exames para avaliar sua circulação sanguínea e seus vasos sanguíneos, logo após, faremos um exame de ultrassom para avaliar a circulação que sai de você e vai para seu bebê.

#### **Como será essa pesquisa:**

Participarão do estudo, mulheres em período gestacional de 32 semanas, sem disfunções de pressão arterial ou com diagnóstico de hipertensão arterial crônica (HAC), ou com diagnóstico clínico de pré-eclampsia (PE) sem histórico de hipertensão anterior a gestação, divididas em três grupos: Grupo I – Sem disfunção, Grupo II- Hipertensão arterial crônica e Grupo III- Pré-Eclampsia. A avaliação dos seus exames e o diagnóstico do seu médico definirá para qual grupo você será direcionada.

#### **Realização dos exames:**

Os 2 exames vão avaliar seus vasos sanguíneos e o sangue circulando pelo seu corpo:

- Em ambos os exames você ficará confortavelmente acomodada em uma poltrona, levemente inclinada até que sua pressão arterial e batimentos sejam normalizados.
- Você poderá dormir durante os dois exames.

- O primeiro exame é um aparelho chamado Endo-Pat, que vai registrar a velocidade que o sangue chega em suas mãos:
- Você ficará deitada por 20 minutos antes do exame em uma poltrona confortável com uma leve inclinação no encosto para diminuir o risco de tontura e pressão baixa.
- A sala ficará com o ar condicionado entre 22°C e 24°C, de acordo com a sua vontade, pois não recomendamos que sinta calor ou frio.
- Ele possui um dedal que infla uma bexiga na ponta dos seus dedos indicadores de cada mão e registram a chega do sangue através de um sensor do aparelho.
- Aos 6 minutos após o início do exame, outro aparelho, semelhante ao aparelho de medir pressão, vai ser inflado no seu braço por 5 minutos (manguito).
- Após 5 minutos ele será esvaziado, para identificar o tempo que leva para o sangue chegar nos seus dedos.
- As medidas são feitas antes e depois de encher de ar esse bracelete (manguito).
- Após você ainda permanecerá por mais 10 minutos com apenas dedal inflado nos dedos.
- Esse exame é indolor e sem perfuração.
- O tempo total do exame é de 40 minutos.
- O segundo exame vai avaliar a qualidade das suas artérias e será feita através de outro equipamento.
- Não perfura e não causa dor.
- Você ficará por 5 minutos de repouso em uma poltrona confortável e em sala climatizada (22 -24°C).
- Se quiser pode dormir.
- Vou usar uma fita métrica para medir 3 pontos em seu corpo: a distância do seu pulso do seu pescoço até a garganta, da garganta até a virilha, que é onde temos um outro pulso sanguíneo.

- Um aparelho parecido com uma caneta, sensível a esses batimentos será colocado sobre a sua pele para registrar seus batimentos cardíacos por um tempo mínimo de 10 segundos.
- Esse exame pode ser feito por até três vezes na mesma sessão.
- O aparelho vai medir a diferença de batimento entre os dois pulsos (pescoço e virilha) e o computador vai avaliar sua circulação entre essas duas distâncias.

### **Riscos:**

Os possíveis riscos que você poderá ter durante os exames são decorrentes do posicionamento, por ficar sentada por 40 minutos em uma única posição sem poder se mover e por causa do garrote que o manguito vai fazer por 5 minutos.

- As sensações acontecem principalmente no braço em que a circulação foi interrompida.
- Você vai sentir seu braço formigar de leve a moderada, em todo o braço e a sensação será maior na ponta dos dedos.
- O braço vai ficar pesado e quente durante a pressão do garrote.
- Assim que a sua circulação sanguínea for liberada, a sensação será de braço gelado.
- O formigamento acaba completamente depois de 10 minutos de circulação livre (sem garrote).
- Onde o manguito pressionar, pode ficar levemente avermelhado e alguns pontos arroxeados de sangue parado.
- A posição da poltrona reclinada pode causar desconforto na região baixa das costas.
- A pressão da caneta sobre a sua pele pode causar desconforto.
- Não haverá nenhuma interferência que cause problemas nem para você e nem para seu bebê.
- Ao final dos exames você passará por um exame de ultrassom para avaliar a circulação do sangue que chega para o seu bebê.

**Benefícios:**

Fazendo estes exames nós pretendemos comparar as diferenças que existem entre sua circulação, que não possui alterações de pressão arterial, com gestantes que possuem essas alterações.

Diante dessa comparação, conhecer as alterações que ocorrem nessas mulheres durante a gestação e depois do nascimento do seu bebê, identificar as doenças relacionadas a circulação do sangue e do coração mãe e tratá-las precocemente.

**Auxílio e indenização:**

Você será ressarcida pelas despesas com transporte e será servido um lanche após o exame. Bem como, indenização caso haja danos comprovadamente, decorrentes da pesquisa, de acordo com as leis vigentes em nosso país.

**Seu nome não será divulgado:**

Qualquer dado que possa ser publicado posteriormente em revistas científicas, não revelará a sua identidade. Entretanto, órgãos governamentais ligados à saúde podem solicitar informações a respeito dessa pesquisa e identidade dos voluntários nela envolvidos.

**Desistência:**

Você pode retirar o seu consentimento para participar deste estudo a qualquer momento, inclusive sem justificativas e sem qualquer prejuízo para você.

**Direito a uma via desta declaração:**

Você terá direito de receber uma via desta declaração, assinada e rubricada por todos os pesquisadores e terá acesso aos resultados obtidos ao final do estudo.

**Dúvidas:**

Você terá a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento antes, durante ou depois da realização da pesquisa, para suas dúvidas a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas a pesquisa e o tratamento a que será submetida.

**Nosso contato:**

Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida ao Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli (telefone 0xx16 36022588), e-mail: rcavalli@fmrp.usp.br do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade



de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) ou à Pós-Graduanda Dra. Hellen Cristiane Grepí (telefone 0xx16 988051104), e-mail: hellengrepi@hotmail.com do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP). O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP é 016-3602-2228, caso haja dúvidas éticas.

**Aceitação:**

Eu,

\_\_\_\_\_, abaixo assinado, declaro que em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ fui devidamente informada em detalhes pelo pesquisador responsável no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização por danos decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas e acima relacionadas.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

Nome \_\_\_\_\_ do  
participante: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ do  
pesquisador: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do grupo HAC e PE.**

### **Termo de consentimento livre e esclarecido**

**Título do projeto:** Avaliação da qualidade endotelial e do tônus arterial periférico mulheres grávidas com disfunções hipertensivas.

#### **Responsáveis:**

Hellen Cristiane Grepí Okano – CREFITO: 163156-F

Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli – CREMESP 91.680

#### **Convite**

Estamos convidando você a participar de um estudo que avalia a qualidade da circulação do seu sangue e dos seus vasos sanguíneos durante sua gestação.

Faremos em você, uma coleta de sangue para realizar 2 exames laboratoriais e dois exames para avaliar as possíveis alterações na sua circulação sanguínea e nos seus vasos sanguíneos, logo após, faremos um exame de ultrassom para avaliar a circulação que sai de você e vai para seu bebê.

#### **Como será essa pesquisa:**

Participarão do estudo, mulheres em período gestacional de 32 semanas, sem disfunções de pressão arterial ou com diagnóstico de hipertensão arterial crônica (HAC), ou com diagnóstico clínico de pré-eclampsia (PE) sem histórico de hipertensão anterior a gestação, divididas em três grupos: Grupo I – Sem disfunção, Grupo II- Hipertensão arterial crônica e Grupo III- Pré-Eclampsia. A avaliação dos seus exames e o diagnóstico do seu médico definirá para qual grupo você será direcionada.

#### **Realização dos exames:**

Para os exames de sangue NO e PCR (nomes dos exames laboratoriais), você passará pela coleta de sangue que será realizado no mesmo dia dos demais exames:

- Você se sentará em uma cadeira.

- Um garrote será posicionado no seu braço
- Uma artéria será localizada e o sangue será coletado.
- Os 2 outros exames vão avaliar se os seus vasos sanguíneos estão bons e se o sangue está circulando bem pelo seu corpo:
- Em ambos os exames você ficará confortavelmente acomodada em uma poltrona, levemente inclinada até que sua pressão arterial e batimentos sejam normalizados.
- Você poderá dormir durante os dois exames.

O primeiro exame é um aparelho chamado Endo-Pat, que vai registrar a velocidade que o sangue chega em suas mãos:

- Você ficará deitada por 20 minutos antes do exame em uma poltrona confortável com uma leve inclinação no encosto para diminuir o risco de tontura e pressão baixa.
- A sala ficará com o ar condicionado entre 22°C e 24°C, de acordo com a sua vontade, pois não recomendamos que sintam calor ou frio.
- Ele possui um dedal que infla uma bexiga na ponta dos seus dedos indicadores de cada mão e registram a chegada do sangue através de um sensor do aparelho.
- Aos 6 minutos após o início do exame, outro aparelho, semelhante ao aparelho de medir pressão, vai ser inflado no seu braço por 5 minutos (manguito)
- Após 5 minutos ele será esvaziado, para identificar o tempo que demora para o sangue chegar nos seus dedos.
- As medidas são feitas antes e depois de encher de ar esse bracelete (manguito).
- Após você ainda permanecerá por mais 10 minutos com apenas dedal inflado nos dedos.
- Esse exame é indolor e sem perfuração.
- O tempo total do exame é de 40 minutos.

- O segundo exame vai avaliar o endurecimento das suas artérias e será feita através de outro equipamento.
- Não perfura e não causa dor.
- Você ficará por 5 minutos de repouso em uma poltrona confortável e em sala climatizada (22 -24°C), se quiser pode dormir.
- Vou usar uma fita métrica para medir 3 pontos em seu corpo: a distância do seu pulso do seu pescoço até a garganta, da garganta até a virilha, que é onde temos um outro pulso sanguíneo.
- Um aparelho parecido com uma caneta, sensível a esses batimentos será colocado sobre a sua pele para registrar seus batimentos cardíacos por um tempo mínimo de 10 segundos,
- Esse exame pode ser refeito por até três vezes na mesma sessão.
- O aparelho vai medir a diferença de batimento entre os dois pulsos (pescoço e virilha) e o computador vai avaliar sua circulação entre essas duas distâncias.

**Riscos:**

Os possíveis riscos que você poderá ter durante os exames são decorrentes do posicionamento, por ficar sentada por 40 minutos em uma única posição sem poder se mover e por causa do garrote que o manguito vai fazer por 5 minutos.

- As sensações acontecem principalmente no braço em que a circulação foi interrompida.
- Você vai sentir seu braço formigar de leve a moderada, em todo o braço e a sensação será maior na ponta dos dedos.
- O braço vai ficar pesado e quente durante a pressão do garrote.
- Assim que a sua circulação sanguínea for liberada, a sensação será de braço gelado.
- O formigamento acaba completamente depois de 10 minutos de circulação livre (sem garrote).

- Onde o manguito pressionar, pode ficar levemente avermelhado e alguns pontos arroxeados de sangue parado.
- A posição da poltrona reclinada pode causar desconforto na região baixa das costas.
- A pressão da caneta sobre a sua pele pode causar desconforto.
- Não haverá nenhuma interferência que cause problemas nem para você e nem para seu bebê.

Os demais riscos são referentes à coleta do sangue para os exames de laboratório:

- Ruptura do vaso sanguíneo,
- Hematoma,
- Dor e desconforto localizado.

Ao final dos exames você passará por um exame de ultrassom para avaliar a circulação do sangue que chega para o seu bebê.

#### **Benefícios:**

Fazendo estes exames nós pretendemos evitar futuros problemas de coração durante a gestação e depois do nascimento do seu bebê, como: infarto, insuficiência no batimento do coração e morte causada por problemas no coração, além de auxiliar na identificação de doenças da circulação do sangue e do coração.

#### **Auxílio e indenização:**

Você será ressarcida pelas despesas com transporte e será servido um lanche após o exame. Bem como, indenização caso haja danos comprovadamente, decorrentes da pesquisa, de acordo com as leis vigentes em nosso país.

#### **Seu nome não será divulgado:**

Qualquer dado que possa ser publicado posteriormente em revistas científicas, não revelará a sua identidade. Entretanto, órgãos governamentais

ligados à saúde podem solicitar informações a respeito dessa pesquisa e identidade dos voluntários nela envolvidos.

**Desistência:**

Você pode retirar o seu consentimento para participar deste estudo a qualquer momento, inclusive sem justificativas e sem qualquer prejuízo para você.

**Direito a uma via desta declaração:**

Você terá direito de receber uma via desta declaração, assinada e rubricada por todos os pesquisadores e terá acesso aos resultados obtidos ao final do estudo.

**Dúvidas:**

Você terá a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento antes, durante ou depois da realização da pesquisa, para suas dúvidas a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas a pesquisa e o tratamento a que será submetida.

**Nosso contato:**

Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida ao Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli (telefone 0xx16 36022588), e-mail: rcavalli@fmrp.usp.br do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) ou à Pós-Graduanda Dra. Hellen Cristiane Grepí (telefone 0xx16 988051104), e-mail: hellengrepi@hotmail.com do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP). O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP é 016-3602-2228, caso haja dúvidas éticas.

**Aceitação:**

Eu,

\_\_\_\_\_, abaixo assinado, declaro que em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ fui devidamente informada em detalhes pelo pesquisador responsável no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização por danos

decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas e acima relacionadas.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

Nome \_\_\_\_\_ do  
participante: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ do  
pesquisador: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**Anexo 5 – Dados: Idade, IMC, Pressão Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) computados por grupo**

<b>Variável</b>	<b>GRUPO</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desv Pad</b>	<b>Mediana</b>	<b>P-valor</b>
Idade	CONTROLE	24	27,36	5,96	26	0,0046
Idade	HAC	24	32,71	5,38	33	
Idade	PE	24	28,54	5,85	28	
IMC	CONTROLE	24	28,01	4,18	27	<0,001
IMC	HAC	24	37,1	6,17	35,6	
IMC	PE	24	32,67	6,63	32,2	
PAS	CONTROLE	24	113,92	16,65	116	<0,001
PAS	HAC	24	135,71	21,25	128,5	
PAS	PE	24	146,96	18,61	143	
PAD	CONTROLE	24	74,72	8	74	<0,001
PAD	HAC	24	84,63	10,95	82,5	
PAD	PE	24	95,79	13,46	97,5	
VOP	CONTROLE	24	5,98	1,02	5,9	<0,001
VOP	HAC	24	7,99	3,04	8,3	
VOP	PE	24	8,87	1,92	8,5	
Endo-PAT	CONTROLE	24	0,57	0,24	0,5	0,7549
Endo-PAT	HAC	24	0,59	0,26	0,55	
Endo-PAT	PE	24	0,62	0,2	0,6	
Prot_C	CONTROLE	9	0,3	0,26	0,1	<0,001
Prot_C	HAC	24	0,81	0,69	0,63	
Prot_C	PE	24	1,25	1,23	0,69	
Idade gest. Parto	CONTROLE	24	39,77	1,09	40	<0,001
Idade gest. Parto	HAC	24	38,26	1,68	38	
Idade gest. Parto	PE	24	34,96	4,12	36	
Peso fetal	CONTROLE	24	3382,77	351,56	3395	<0,001
Peso fetal	HAC	24	3236,17	528,13	3170	
Peso fetal	PE	24	2020,33	933,38	1847,5	
Altura cm	CONTROLE	24	49,77	2,06	50	<0,001



Altura cm	HAC	24	48,65	1,82	49	
Altura cm	PE	24	43,93	4,73	45,25	
APGAR 1min	CONTROLE	24	8,38	1,45	9	
APGAR 1min	HAC	24	8,78	0,8	9	
APGAR 1min	PE	24	7,14	2,17	8	
APGAR 5min	CONTROLE	24	9,54	0,66	10	
APGAR 5min	HAC	24	9,74	0,45	10	
APGAR 5min	PE	24	9,24	1,18	10	
Art.umbilical	CONTROLE	24	0,57	0,16	0,5	0,277
Art.umbilical	HAC	24	0,64	0,11	0,6	
Art.umbilical	PE	24	0,69	0,25	0,62	
ACM	CONTROLE	24	0,95	0,39	0,79	0,0257
ACM	HAC	24	1,03	0,46	0,81	
ACM	PE	24	0,75	0,11	0,74	
ILA	CONTROLE	24	11,71	2,75	11,9	0,002
ILA	HAC	24	13,88	4,38	14,8	
ILA	PE	24	9,36	2,92	9,8	

**Anexo 6** – Tabela com dados reais, dividido por grupos para: Idade, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), pressão sistólica (PAS), pressão diastólica (PAD) e Pulso cardíaco (Pulso).

<b>PACIENTE</b>	<b>GRUPO</b>	<b>IDADE</b>	<b>ALTURA</b>	<b>PESO</b>	<b>IMC</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>	<b>PULSO</b>
1	CONTROLE	26	1,65	67	24,6	119	68	66
2	CONTROLE	20	1,73	83	27,7	125	64	81
3	CONTROLE	26	1,63	85	32,0	110	82	76
4	CONTROLE	25	1,63	86	32,4	114	70	68
5	CONTROLE	29	1,67	87	31,2	117	67	71
6	CONTROLE	33	1,65	71	26,1	102	71	60
7	CONTROLE	32	1,59	75	29,7	116	79	62
8	CONTROLE	32	1,65	70	25,7	127	76	91
9	CONTROLE	24	1,59	74	29,3	86	60	55
10	CONTROLE	38	1,79	83	25,9	123	74	70
11	CONTROLE	34	1,64	69	25,7	121	69	70
12	CONTROLE	23	1,65	68	25,0	110	80	78
13	CONTROLE	34	1,55	72	30,0	170	100	86
14	CONTROLE	25	1,6	59	23,0	91	73	92
15	CONTROLE	34	1,64	89	33,1	121	85	78
16	CONTROLE	23	1,63	67	25,2	111	73	105
17	CONTROLE	21	1,56	67	27,5	95	71	98
18	CONTROLE	34	1,61	70	27,0	125	78	71
19	CONTROLE	18	1,65	62	22,8	90	70	75
20	CONTROLE	20	1,58	63	25,2	103	68	88
21	CONTROLE	32	1,51	89	39,0	122	80	79
22	CONTROLE	22	1,59	57	22,5	112	76	83
23	CONTROLE	30	1,59	86	34,0	116	74	69
24	CONTROLE	17	1,58	58	23,2	100	80	53
25	HAC	28	1,75	108	35,3	140	80	45
26	HAC	34	1,67	104	37,3	178	98	78
27	HAC	33	1,65	108	39,7	115	85	73
28	HAC	32	1,47	68	31,5	102	68	73
29	HAC	36	1,45	74	35,2	144	82	84
30	HAC	40	1,68	93	33,0	121	82	84
31	HAC	39	1,63	98	36,9	107	85	121
32	HAC	28	1,65	96	35,3	125	88	86
33	HAC	29	1,74	116	38,3	149	93	85
34	HAC	30	1,69	120	42,0	120	78	77
35	HAC	34	1,55	83	34,5	166	105	69
36	HAC	18	1,69	103	36,1	119	71	107
37	HAC	34	1,53	86,5	37,0	130	90	78
38	HAC	44	1,57	86	34,9	151	91	83

39	HAC	40	1,65	125	45,9	165	97	95
40	HAC	33	1,65	82	30,1	125	76	74
41	HAC	33	1,66	78	28,3	116	68	84
42	HAC	36	1,61	99	38,2	138	83	81
43	HAC	28	1,71	101	34,5	127	79	71
44	HAC	29	1,75	110	35,9	180	110	82
45	HAC	37	1,61	89	34,3	123	79	108
46	HAC	28	1,6	150	58,6	151	93	89
47	HAC	30	1,67	126	45,2	139	75	73
48	HAC	32	1,61	84	32,4	126	75	73
49	PE	33	1,69	103	36,1	164	114	67
50	PE	38	1,56	79	32,5	129	80	72
51	PE	27	1,62	72	27,4	136	90	82
52	PE	18	1,64	70	26,0	164	103	60
53	PE	27	1,52	74	32,0	142	94	94
54	PE	31	1,7	83	28,7	118	82	87
55	PE	28	1,62	89	33,9	142	80	57
56	PE	26	1,59	82	32,4	120	80	86
57	PE	31	1,51	66	28,9	162	107	85
58	PE	36	1,68	109	38,6	138	91	93
59	PE	26	1,58	71	28,4	192	128	93
60	PE	17	1,7	96	33,2	163	112	72
61	PE	18	1,42	108	53,6	142	108	81
62	PE	32	1,58	62	24,8	144	102	98
63	PE	24	1,52	70	30,3	141	95	92
64	PE	29	1,64	83	30,9	148	101	D
65	PE	32	1,53	84	35,9	124	80	90
66	PE	35	1,5	60	26,7	166	96	66
67	PE	27	1,65	96	35,3	155	99	80
68	PE	28	1,64	92	34,2	159	101	96
69	PE	38	1,59	119	47,1	140	84	69
70	PE	26	1,65	68	25,0	116	70	67
71	PE	34	1,52	68	29,4	170	101	66
72	PE	24	1,64	88	32,7	152	101	54

**Anexo 7 – Dados por grupo referente a: Endo-PAT, VOP e proteína C (PCR)**

<b>PACIENTE</b>	<b>GRUPO</b>	<b>VOP</b>	<b>ENDO-PAT</b>	<b>PCR</b>
1	CONTROLE	7,1	0,57	
2	CONTROLE	5,2	0,37	
3	CONTROLE	6,5	0,55	
4	CONTROLE	5,7	0,38	
5	CONTROLE	5,6	0,17	
6	CONTROLE	5,2	0,68	
7	CONTROLE	5,3	1,02	0,32
8	CONTROLE	5,9	0,49	0,42
9	CONTROLE	4,5	0,58	
10	CONTROLE	5,2	0,43	0,28
11	CONTROLE	6	0,94	0,32
12	CONTROLE	6	0,61	
13	CONTROLE	8	0,72	
14	CONTROLE	6	0,35	
15	CONTROLE	5,7	0,37	0,18
16	CONTROLE	7,7	0,81	0,46
17	CONTROLE	5,7	0,5	
18	CONTROLE	6,1	0,93	
19	CONTROLE	4,4	0,9	
20	CONTROLE	6,2	0,22	0,37
21	CONTROLE	7,6	0,42	
22	CONTROLE	4,8	0,4	0,08
23	CONTROLE	7	0,95	
24	CONTROLE	4,6	0,42	
25	HAC	10,1	0,71	0,63
26	HAC	10,1	0,41	0,31
27	HAC	2,5	0,6	0,6
28	HAC	5,7	0,5	0,76
29	HAC	14,9	0,44	0,37
30	HAC	8,2	0,27	0,35
31	HAC	9,5	1	0,29
32	HAC	2,4	0,49	0,75
33	HAC	10,2	0,44	1
34	HAC	2,4	0,6	0,13
35	HAC	10,3	0,71	1,12
36	HAC	6,9	0,29	0,09
37	HAC	7,8	0,25	0,24
38	HAC	10,1	0,67	2,46
39	HAC	8,1	0,89	0,32
40	HAC	9,5	0,42	0,62
41	HAC	7,2	0,41	0,28

42	HAC	7,4	1,09	0,93
43	HAC	7,6	1,03	0,46
44	HAC	3	0,33	0,67
45	HAC	8,4	0,36	2,67
46	HAC	9	0,62	0,79
47	HAC	10,6	0,63	1,13
48	HAC	9,8	1,1	1,89
<hr/>				
49	PE	13,4	0,99	4,94
50	PE	7,5	0,54	0,44
51	PE	8,1	0,43	2,03
52	PE	9,3	0,92	0,44
53	PE	10,2	0,47	0,88
54	PE	9,6	0,31	0,25
55	PE	5,9	0,71	0,48
56	PE	8,1	0,58	2,92
57	PE	9,6	0,79	0,21
58	PE	12,9	0,74	1,61
59	PE	11,3	0,59	1,13
60	PE	8,4	0,82	0,21
61	PE	8,6	0,75	1,65
62	PE	7,8	0,36	0,69
63	PE	6,7	0,41	1,97
64	PE	8,3	0,66	0,39
65	PE	7,2	0,27	1,39
66	PE	9,9	0,5	0,31
67	PE	9,4	0,73	0,07
68	PE	9,1	0,92	2,98
69	PE	10,6	0,52	0,36
70	PE	6,4	0,53	0,79
71	PE	8,4	0,7	2,9
72	PE	6,2	0,6	0,54

**Anexo 8** – Tabela de dados do parto: Idade gestacional no parto, tipo de parto, peso e altura do feto, APGAR do 1º minuto e do 5º minuto.

<b>PACIENTE</b>	<b>GRUPO</b>	<b>IDADE GEST. PARTO</b>	<b>TIPO PARTO</b>	<b>PESO FETAL - GRAMAS</b>	<b>ALTUR A CM</b>	<b>APGAR R 1M</b>	<b>APGAR R5M</b>
1	CONTROLE	39	NORMAL	3270	50	9	10
2	CONTROLE	40	NORMAL	3365	49	8	10
3	CONTROLE	40	NORMAL	3855	51	9	10
4	CONTROLE	39	NORMAL	3226	50	9	10
5	CONTROLE	41	NORMAL	3420	50	8	10
6	CONTROLE	40	NORMAL	3118	48	10	10
7	CONTROLE	40	NORMAL	3710	52	8	9
8	CONTROLE	41	NORMAL	3284	49	8	10
9	CONTROLE	40	NORMAL	3745	51	9	10
10	CONTROLE	41	NORMAL	4100	53,5	4	8
11	CONTROLE	39	NORMAL	2754	48	9	10
12	CONTROLE	40	NORMAL	3480	50	9	10
13	CONTROLE	39	NORMAL	3050	49	8	10
14	CONTROLE	41	NORMAL	3415	50	7	9
15	CONTROLE	37	NORMAL	3395	49	9	10
16	CONTROLE	39	NORMAL	2980	47	9	10
17	CONTROLE	40	NORMAL	3370	51,5	8	9
18	CONTROLE	41	NORMAL	3675	50	9	10
19	CONTROLE	40	NORMAL	3460	52,5	8	9
20	CONTROLE	41	CESÁREA	3745	51	9	9
21	CONTROLE	40	NORMAL	3240	50	9	10
22	CONTROLE	40	NORMAL	3022	48	10	10
23	CONTROLE	40	NORMAL	3355	47	8	9
24	CONTROLE	41	NORMAL	3315	49	9	10
25	HAC	39	NORMAL	1955	47	9	10
26	HAC	37	NORMAL	3075	47	9	10
27	HAC	38	CESÁREA	3040	45,5	9	10
28	HAC	38	NORMAL	3335	51	10	10
29	HAC	39	CESÁREA	3000	44	8	9
30	HAC	40	CESÁREA	4420	51,5	8	9
31	HAC	36	NORMAL	3040	48	8	9
32	HAC	38	NORMAL	3035	48	8	9
33	HAC	36	NORMAL	3170	50	10	10
34	HAC	38	NORMAL	3055	50	9	10
35	HAC	39	NORMAL	3565	50	9	10
36	HAC	38	NORMAL	3390	51	9	10
37	HAC	39	CESÁREA	3415	49,5	9	10
38	HAC	42	CESÁREA	4240	49	8	9

39	HAC	38	NORMAL	3360	49	9	9
40	HAC	39	NORMAL	3500	48,5	9	10
41	HAC	38	NORMAL	3045	47	10	10
42	HAC	36	CESÁREA	2325	47	8	10
43	HAC	40	NORMAL	3562	50	10	10
44	HAC	34	CESÁREA	2900	49	9	10
45	HAC	39	NORMAL	2940	48	7	10
46	HAC	40	NORMAL	3880	50	8	10
47	HAC	39	NORMAL	3340	51	8	10
48	HAC	39	NORMAL	3185	49	9	10
49	PE	26	CESÁREA	910		3	5
50	PE	36	CESÁREA	1525	40,5	9	10
51	PE	37	CESÁREA	1725	44	8	9
52	PE	38	NORMAL	3295	49,5	8	10
53	PE	36	NORMAL	1420	40	8	10
54	PE	34	CESÁREA	2235	46	8	9
55	PE	29	CESÁREA	550	33	6	9
56	PE	39	NORMAL	3531	49	9	10
57	PE	28	CESÁREA	860	34	1	5
58	PE	37	CESÁREA	3240	47	8	10
59	PE	33	CESÁREA	1850	42	8	10
60	PE	33	CESÁREA	1820	41,5	6	9
61	PE	35	CESÁREA	1900	43	4	9
62	PE	38	CESÁREA	3180	48	9	10
63	PE	38	NORMAL	2595	46	9	10
64	PE	39	NORMAL	1845	44,5	8	10
65	PE	40	NORMAL	2800	47,5	6	8
66	PE	28	NORMAL	670		4	8
67	PE	38	NORMAL	1102		8	9
68	PE	40	NORMAL	3170	50	8	9
69	PE	38	CESÁREA	2810	46,5	8	10
70	PE	36	NORMAL	2975	46,5	10	10
71	PE	33	NORMAL	1350	40	5	8
72	PE	30	NORMAL	1130		5	7

**Anexo 9** – Tabela com dados referentes ao exame de ultrassonografia: Idade gestacional no exame, Artéria Umbilical, Artéria cerebral média, Bolsão e Índice de Líquido Amniótico (ILA)

PACIENTE	GRUPO	SEMANA GESTAC US	ARTERIA UMBILICAL	ART		MAIOR BOLSÃO	ILA
				CEREBRAL MEDIA IR			
1	CONTROLE	33				4,7	11,1
2	CONTROLE	36				5,5	12
3	CONTROLE	35				4,9	12
4	CONTROLE	33				4,6	15
5	CONTROLE	39				5,4	12,3
6	CONTROLE	36				4,9	12,1
7	CONTROLE	37	0,4	0,7		4,4	13
8	CONTROLE	30	0,49	0,71		4,8	11,9
9	CONTROLE	36				5,6	16
10	CONTROLE	37	0,5	0,68		1,2	5,7
11	CONTROLE	36	0,66	0,87		4,7	10,8
12	CONTROLE	32	0,88	1,73		4,8	8,4
13	CONTROLE	34				4,2	8,3
14	CONTROLE	37				4,1	6,5
15	CONTROLE	37	0,45	0,81		4,9	13
16	CONTROLE	37	0,49	0,76		3,3	9
17	CONTROLE	33				4,8	11,2
18	CONTROLE	35				4,6	11,8
19	CONTROLE	33				4,6	16
20	CONTROLE	39	0,74	1,53		5,8	17,4
21	CONTROLE	38				4,2	11,6
22	CONTROLE	37	0,55	0,79		5,3	12,8
23	CONTROLE	37				4,6	11,9
24	CONTROLE	33				4,5	10,8
25	HAC	37	0,66	0,84		7,8	20,7
26	HAC	37	0,78	0,66		3,5	7,9
27	HAC	36	0,6	0,84		5,7	15
28	HAC	37	0,55	0,77		6,7	16,9
29	HAC	36	0,55	0,72		9	25
30	HAC	40	0,59	0,75		5,6	13
31	HAC	36	0,62	0,74		3,6	9,1
32	HAC	37	0,74	1,06		4,1	14,9
33	HAC	35	0,77	1,71		7,8	16,7
34	HAC	37	0,83	1,7		3,8	9,6
35	HAC	37	0,57	0,81		4,2	12,3
36	HAC	37	0,59	1,99		5,3	16,9
37	HAC	34	0,49	1,15		5,5	15,2



38	HAC	38	0,48	0,73	4,2	11,8
39	HAC	37	0,54	0,78	5	11,7
40	HAC	34	0,56	0,73	3,31	10,3
41	HAC	38	0,56	0,68	5,7	17
42	HAC	36	0,59	0,81	3,5	11,8
43	HAC	39	0,61	0,83	2,5	7
44	HAC	34	0,81	1,6	5,9	15,9
45	HAC	36	0,64	0,86	4	14,8
46	HAC	36	0,83	2,1	7	18
47	HAC	30	0,66	1	5,6	9,4
48	HAC	35	0,54	0,73	3,9	7,8
49	PE	26	0,59	0,8	4,5	9,8
50	PE	34	0,47	0,75	3,86	11**
51	PE	37	1,46	0,9	2,68	6,46
52	PE	38	1,26	0,77	3,6	12,5
53	PE	35	0,79	1,04	3,8	4,3
54	PE	32	0,63	0,75	5,4	10,7
55	PE	28	0,84	0,64	2,13	3,7**
56	PE	39	0,59	0,69	4,1	13,9
57	PE	28	0,58	0,71	3,3	8,4
58	PE	33	0,64	0,78	5,7	9,1
59	PE	33	0,63	0,68	5,7	10,2
60	PE	33	0,48	0,71	2,9	6,8
61	PE	35	0,51	0,64	4,61	9,57
62	PE	37	0,62	0,74	2,6	6
63	PE	38	0,57	0,71	4,6	11,8
64	PE	37	0,67	0,7	2,7	7,3
65	PE	37	0,61	0,82	6	13,5
66	PE	27	1	0,42	3,6	12,5
67	PE	32	0,54	0,86	3,9	10,4
68	PE	38	0,67	0,72	4	8,2
69	PE	37	0,48	0,73	2,8	7
70	PE	32	0,62	0,81	4,5	12
71	PE	28	0,58	0,69	3,7	8,2
72	PE	30	0,6	0,8	2,7	7,6

\*\* Sinalização para gestantes que tiveram infarto placentário.