

## DIAGNÓSTICO, FATORES DE RISCO E PATOGÊNESE DA PRÉ-ECLÂMPسيا

## DIAGNOSIS, RISK FACTORS AND PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Rafael Bueno Orcy<sup>1</sup>, Renata Pedrini<sup>1</sup>, Pedro Piccinini<sup>1</sup>, Sabrina Schroeder<sup>2</sup>, Sérgio Hofmeister Martins-Costa<sup>2,3</sup>, José Geraldo Lopes Ramos<sup>2,3</sup>, Edison Capp<sup>1,2,3</sup>, Helena von Eye Corleta<sup>1,2,3,4</sup>

## RESUMO

A pré-eclâmpسيا é uma doença da gestação que pode determinar restrição no crescimento fetal, prematuridade e, em casos mais graves, morte da mãe e do feto. Caracteriza-se por hipertensão arterial materna, proteinúria significativa ( $\geq 0,3$  g/24h), edema, vasoconstrição do leito vascular materno e conseqüente aumento da resistência vascular. Muitos estudos discutem fatores de risco, patogênese e critérios para o diagnóstico da pré-eclâmpسيا, porém as variações na forma de apresentação e de evolução clínica dessa doença dificultam o entendimento dos resultados obtidos, freqüentemente conflitantes. A padronização diagnóstica e as pesquisas de base genética e molecular podem trazer, em um futuro próximo, maior compreensão dessa patologia. Neste artigo apresentamos uma revisão da literatura, com destaque para a relação entre pré-eclâmpسيا e resistência à insulina.

**Unitermos:** Pré-eclâmpسيا, diagnóstico, fatores de risco, patogênese, resistência à insulina.

## ABSTRACT

Preeclampsia is an illness of the gestation that involves fetal growth restriction, prematurity and, in more severe cases, death of mother and fetus. It is characterized by maternal hypertension, significant proteinuria ( $\geq 0,3$  g/24h), edema, vasoconstriction of maternal blood vessels and consequent increase in vascular resistance. Many studies discuss risk factors, pathogenesis and diagnostic criteria of preeclampsia; however, there are large variations in presentation and clinical course of this illness, which make interpretation of frequently conflicting results difficult. Diagnostic standardization and research of genetic and molecular bases can bring a better understanding of this pathology in a near future. In this paper, we present a review of the literature, stressing the relation between preeclampsia and insulin resistance.

**Keywords:** Preeclampsia, diagnosis, risk factors, physiopathology, insulin resistance.

Rev HCPA 2007;27(3):43-6

A pré-eclâmpسيا (PE) é considerada um dos mais significantes problemas de saúde em gestantes. Pode levar à restrição do crescimento fetal, prematuridade e, em casos mais graves, morte da mãe e do feto (1). Sua causa é desconhecida, mas os mecanismos dessa disfunção são caracterizados por hipertensão materna, proteinúria significativa ( $\geq 0,3$  g/24h), edema, vasoconstrição do leito vascular materno e conseqüente aumento da resistência vascular (2-4).

A síndrome de resistência à insulina parece associar-se à PE, e pode mesmo ser um dos fatores envolvidos na sua gênese. O aumento na resistência à insulina é apontado como um dos possíveis desencadeadores da PE e também da hipertensão gestacional (5). Porém, há dúvidas se a resistência à insulina é um fator patogênico da PE ou se é uma das conseqüências dela (6,7).

Neste artigo é apresentada uma revisão da literatura, com destaque para a relação entre PE e resistência à insulina.

## DIAGNÓSTICO

A PE é uma doença própria da gestação, ocorrendo principalmente em nulíparas, após a 20ª semana de gesta-

ção e, mais freqüentemente, próximo ao seu termo. Em 2000, foi estabelecido consenso para o diagnóstico de PE, abandonando os critérios de aumento na pressão diastólica (PAD) de 15 mmHg e na pressão sistólica (PAS) de 30 mmHg em relação ao período pré-gestacional, sendo a hipertensão definida como níveis pressóricos acima de 140/90 (7). O diagnóstico é realizado pela presença de uma pressão igual ou maior do que 140/90 mmHg, medida em duas ocasiões, separadas por, no mínimo, 4 a 6 horas; proteinúria ( $\geq 0,3$  g/24h) acompanhadas ou não de algumas das seguintes alterações: hemoconcentração, hipoalbuminemia, alteração de provas de função hepática ou das provas de coagulação e aumento dos níveis do ácido úrico ( $\geq 6$  mg/dl) (7,8).

Os distúrbios hipertensivos específicos da gestação incluem os episódios inéditos de hipertensão arterial em mulheres previamente normotensas, podendo evoluir para hipertensão gestacional (HG) ou PE (com proteinúria). O diagnóstico diferencial entre HG ou PE é o grau de proteinúria (PE quando acima de 0,3 g/24h), sendo que permanece incerto se são doenças distintas ou somente graus diferentes da mesma doença (5). Os episódios inéditos de hi-

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, Departamento de Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (HCPA), Porto Alegre, RS.

2 Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, HCPA, Porto Alegre, RS.

3 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

4 Núcleo Gerar de Reprodução Assistida, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS.

**Correspondência:** Edison Capp, Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular, Centro de Pesquisa - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP: 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: 55 51 33116588. E-mail: edcapp@ufrgs.br

pertensão na PE normalmente ocorrem após a segunda metade da gestação e desaparecem após seis semanas do parto, porém essas mulheres permanecem com maior risco para hipertensão em fases posteriores da vida (9).

A síndrome metabólica (reconhecida pela presença de obesidade, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, resistência à insulina e hipertensão) e a síndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets*) estão associadas de maneira positiva ao desenvolvimento de PE (10). A síndrome de HELLP (plaquetas < 50.000 mm<sup>3</sup>) determina aumento no risco para choque hipovolêmico e riscos de complicação no parto, além de aumento na mortalidade materna, perinatal e neonatal (10).

A PE pode provocar sintomas neurológicos (dores de cabeça, visão turva, cegueira, alteração do estado de consciência), dores abdominais com náuseas e vômitos e síndrome de HELLP. A proteinúria em 24h é o meio mais seguro para o diagnóstico de proteinúria significativa na gestação, mas a relação proteinúria/creatinúria em amostra de urina maior ou igual a 0,5 sugere fortemente o diagnóstico (7,9).

Até 40% das gestantes apresentam um episódio de alteração da pressão arterial de 140/90 mmHg (2). Além disso, para o diagnóstico preciso é necessário que se considerem os métodos de aferição da pressão arterial, como adequado posicionamento da paciente, uso de aparelhos calibrados, correções adequadas para o perímetro braquial ou uso de esfigmomanômetro específico em pacientes obesas.

### FATORES DE RISCO

A incidência exata de PE é desconhecida. Estudos relatam aproximadamente 3-5% (3), mas em algumas populações é possível encontrar até 10% (10,11). Essa doença é duas vezes mais comum em nulíparas do que em múltíparas, entretanto a nova paternidade aumenta o risco de PE em múltíparas, sugerindo correlações imunológicas (2,12). Estudos norte-americanos e escandinavos demonstram que a exposição prolongada ao mesmo esperma paterno é um fator protetor para PE. Além disso, um aborto ou uma gestação normal prévia diminuem o risco para a próxima gestação, mas gestação com novo parceiro anula essa redução de risco. Essa diminuição do risco em mulheres com exposição prolongada ao mesmo esperma paterno pode explicar também a alta incidência em mulheres jovens, com menos de 20 anos (7,13,14). A frequência de PE em mulheres com episódio prévio de PE é em torno de 15-25 % (8,15).

Em mulheres negras, o aumento da idade materna é um fator de risco significativo para PE, que ocorre, aproximadamente, duas vezes mais do que em mulheres brancas. Tal diferença sugere que as análises sejam realizadas separadamente nesses dois grupos de mulheres (16).

O índice de massa corporal (IMC) materna e a resistência à insulina são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de PE e disfunção endotelial. A cada 5-7 kg/m<sup>2</sup> de aumento no IMC, o risco para PE duplica, mesmo

sem a interferência de fatores como diabetes tipo 2 ou hipertensão gestacional (10).

História familiar é também fator de risco para PE. Irmãs, mães e avós com história de PE conferem riscos de 37, 26 e 16 %, respectivamente, para o desenvolvimento da doença (9).

Fatores genéticos podem estar relacionados, porém estudos de base genética não demonstraram resultados definitivos. Aceita-se que exista uma provável associação de fatores genéticos e ambientais (2,3). Fatores como hipertensão, diabetes, aumento da resistência para insulina, níveis elevados de testosterona e aumento da concentração sanguínea de homocisteína são todos fatores de risco para PE e também para doença endotelial - aterosclerose - e diabetes mellitus tardio. Além disso, a hipertrigliceridemia, o aumento do colesterol LDL e a diminuição do colesterol HDL estão presentes nessas patologias, com evidência de desenvolvimento posterior de doenças cardiovasculares nas mulheres com diagnóstico de PE (2).

O tabagismo associa-se à prematuridade, doenças respiratórias, natimortalidade e abortamento espontâneo. Curiosamente, o fumo tem sido relacionado como fator protetor para PE, sendo que o risco para doença diminui 33 % em fumantes. Uma das hipóteses sugeridas para explicar esse fato é a ação do monóxido de carbono, levando à maior invasão trofoblástica e ao remodelamento das arteríolas espirais, diminuindo o processo inflamatório e o estresse oxidativo local (17).

### PATOGÊNESE DA PRÉ-ECLÂMPSIA

Na PE ocorrem inadequada invasão do trofoblasto e má-formação na implantação das arteríolas espirais, com conseqüente insuficiência placentária, que pode interferir no desenvolvimento fetal. Porém, nem todas as mulheres com insuficiência placentária desenvolvem PE, que parece relacionar-se ao grau de resposta inflamatória materna e às variações na formação dos leitos capilares (2,3,15). As alterações moleculares que afetam a angiogênese não são bem conhecidas: alterações nos níveis de agentes pró-angiogênicos e anti-angiogênicos parecem estar envolvidos. Mulheres com baixos níveis plasmáticos de PIGF (*placental growth factor*), fator pró-angiogênico, no primeiro trimestre de gravidez têm risco seis vezes maior de PE ao atingirem o terceiro trimestre, quando comparadas àquelas com concentrações maiores de PIGF. Este maior acometimento também associa-se à diminuição nos níveis séricos do SHBG (*sex hormone binding globulin*), neste período, que, por sua vez, relaciona-se à resistência aumentada à insulina (6) e a aumentos nos níveis de sFlt-1 (*fms-like tyrosine kinase-1*), antagonista do VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e PIGF (18-20).

A resistência à insulina e a conseqüente hiperinsulinemia são fisiológicas na gestação e exacerbadas no terceiro trimestre de gravidez, provavelmente conseqüentes ao aumento nos níveis séricos do lactogênio placentário, progesterona, cortisol e estradiol (5). Parretti e cols. sugerem a utilização dos índices de resistência à insulina HOMA

(*fasting homeostasis model assessment*) e QUICK (*quantitative insulin sensitivity check index*) como ferramentas auxiliares úteis para predizer precocemente o aparecimento de PE (21).

Kaaja e cols., avaliando pacientes com PE, verificaram um perfil tipo “síndrome de resistência à insulina” (hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, hiperuricemia, baixo HDL-colesterol), todos fatores de risco para doença cardiovascular (DCV). Enquanto o HDL-colesterol estava 18% mais baixo que no grupo-controle, os triglicérides estavam 65% maiores que no grupo-controle (22).

Defeitos na sinalização da insulina levam a aumento na resistência à insulina, com conseqüente hiperinsulinemia (23). Dunaif e cols. evidenciaram, em cultura de fibroblastos de mulheres com síndrome dos ovários policísticos, aumentos na fosforilação de resíduos de serina da subunidade  $\beta$  do receptor de insulina. Esse aumento na fosforilação de serina dos receptores ou seus substratos levam à diminuição na fosforilação dos resíduos de tirosina, diminuindo, assim, a ação da insulina, sendo um possível mecanismo dessa síndrome (24).

Laivuori e cols. (25), estudando um grupo de pacientes com PE na 1ª gestação e reavaliando-as 17 anos após, encontraram associação positiva entre a magnitude da hiperinsulinemia (e talvez resistência à insulina) e trigliceridemia ao aumento dos níveis tensionais. Os resultados também sugeriram uma associação positiva entre a hiperinsulinemia e os níveis pressóricos na gestante primigesta com PE. A hiperinsulinemia leve, que pode ser causa ou conseqüência da PE, pode ser parte da etiopatogenia da doença e pode também contribuir para o aumento no risco de doença cardiovascular, no futuro.

A hiperinsulinemia inibe a produção de SHBG pelo fígado, sendo esse um dos marcadores de hiperinsulinemia e de resistência à insulina. Os níveis dessa glicoproteína estão mais elevados no soro, no primeiro trimestre, de mulheres que não desenvolvem PE, comparadas com mulheres nulíparas que subseqüentemente desenvolvem PE (6).

Muitas evidências indicam que o estresse oxidativo tem papel na patogênese da PE e do diabetes gestacional. O estresse oxidativo está relacionado ao aumento da formação de espécies reativas ao oxigênio e/ou à diminuição da habilidade anti-oxidativa. Diminuição dos agentes anti-oxidativos, como superóxido dismutase, catalase, glutatona e vitamina E, ou aumento dos níveis de peróxido de lipídeo, agente pró-oxidativo, estão presentes na PE (26,27).

A administração de antioxidantes, como vitamina E e C, poderia diminuir os níveis de peróxido de lipídeo na perfusão de placenta de mulheres com PE (28), porém o aumento da formação de ascorbato por administração de vitamina C pode aumentar o estresse oxidativo (29). A suplementação com as vitaminas C e E na gestação não só não reduziu a incidência de PE (30,31), como aumentou a incidência de recém-nascidos de baixo peso (30).

## CONCLUSÃO

O futuro da pesquisa na PE está fortemente relacionado à adoção de critérios diagnósticos universais e à aplicação de técnicas reprodutíveis para sua detecção, principalmente, com intuito de definir as taxas de prevalência e incidência. A importância de identificar riscos e marcadores biológicos no início, ou mesmo antes, da gestação é fundamental para a prevenção e/ou redução do risco materno e fetal. Estudos de base molecular e genética têm sido desenvolvidos para esclarecer a patogênese, porém as diversas formas de apresentação da PE, com graus muito diferentes de severidade, dificultam a interpretação dos resultados. A associação da PE com a resistência à insulina e a fatores como obesidade, resposta imuno-inflamatória, estresse oxidativo e alterações genéticas são os principais alvos de investigação, pois permanecem dúvidas sobre o papel da resistência à insulina - causa ou conseqüência da PE?

## REFERÊNCIAS

1. Kosseljans W, Eis A, Sahay R, Brockman D, Myatt L. Role of peroxynitrite in altered fetal-placental vascular reactivity in diabetes or preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):H1311-9.
2. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356(9237):1260-5.
3. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet*. 2001;357(9249):53-6.
4. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005;46(6):1243-9.
5. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2393-8.
6. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1563-8.
7. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
8. National High Blood Pressure Education Program. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
9. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Stucynski JV, Brietke E, Barros E. Doença hipertensiva na gravidez. In: Freitas F, Menke CH, Ramos JGL, Martins-Costa SH, editors. *Rotinas em ginecologia*. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 389-406.
10. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14(3):368-74.
11. Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):451-8.

12. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology*. 1996;7(3):240-4.
13. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*. 2001;344(12):867-72.
14. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ*. 1998;316(7141):1343-7.
15. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(4):946-51.
16. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol*. 1998;92(2):174-8.
17. Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses*. 2005;64(1):17-27.
18. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension*. 2004;43(5):988-92.
19. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):770-5.
20. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58.
21. Parretti E, Lapolla A, Dalfrà M, et al. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension*. 2006;47(3):449-53.
22. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism*. 1999 Jul;48(7):892-6.
23. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):165-9.
24. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96(2):801-10.
25. Laivuori H, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Aug;81(8):2908-11.
26. Morikawa S, Kurauchi O, Tanaka M, Yoneda M, Uchida K, Itakura A, et al. Increased mitochondrial damage by lipid peroxidation in trophoblast cells of preeclamptic placentas. *Biochem Mol Biol Int*. 1997;41(4):767-75.
27. Kato H, Yoneyama Y, Araki T. Fetal plasma lipid peroxide levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(3):158-61.
28. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. The effect of vitamin C and E on placental lipid peroxidation and antioxidative enzymes in perfused placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(4):372-6.
29. Hubel CA, Kagan VE, Kisin ER, McLaughlin MK, Roberts JM. Increased ascorbate radical formation and ascorbate depletion in plasma from women with preeclampsia: implications for oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 1997;23(4):597-609.
30. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145-54.
31. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Méd*. 2006;354(17):1796-806.