



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM TOCGINECOLOGIA

JOANA ADALGISA FURTADO MAGALHÃES DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL ATRAVÉS DA DILATAÇÃO FLUXO
MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM ADOLESCENTES NO PÓS-PARTO**

FORTALEZA
2010

JOANA ADALGISA FURTADO MAGALHÃES DE ANDRADE

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL ATRAVÉS DA DILATAÇÃO FLUXO-
MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM ADOLESCENTES NO PÓS-PARTO

Dissertação submetida à coordenação do curso de Pós-Graduação em Toco ginecologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em toco ginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho

FORTALEZA

2010

A567a Andrade, Joana Adalgisa Furtado Magalhães de
Avaliação da função endotelial através da dilatação fluxo-
mediada da artéria braquial em adolescentes no pós-parto / Joana
Adalgisa Furtado Magalhães de Andrade. – Fortaleza, 2010.
56 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Fortaleza-Ce,
2010

1. Endotélio Vascular 2. Adolescente 3. Ultrassom. 4. Artéria
braquial I. Carvalho, Francisco Herlânio Costa (orient.) II. Título

CDD 611.0187

JOANA ADALGISA FURTADO MAGALHÃES DE ANDRADE

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL ATRAVÉS DA DILATAÇÃO FLUXO-
MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL EM ADOLESCENTES NO PÓS-PARTO

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Toco-
ginecologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção
do grau de mestre em Tocoginecologia.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA\

Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Helvécio Neves Feitosa
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

A Deus, fonte de vida e luz, pela dávida da saúde e fé na realização de mais um sonho.

Aos meus pais, Leônidas e Elzenir, mestres maiores, pelo aprendizado da vida, pelo amor incondicional, preocupação e zelo constantes, pelos ensinamentos dos valores morais e religiosos e estímulo contínuo na minha educação.

Aos filhos, pelo compartilhar, apesar das inúmeras dificuldades.

A todos da minha família, Furtado, Macedo e Magalhães, pela admiração.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Herlânio, meu orientador, mestre singular, ser humano incomparável, pela bondade, compreensão, parceria, ensinamento e, sobretudo pela confiança.

Ao Professor Dr. Eugênio Pacelli, Coordenador do Curso de Mestrado em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará pelo apoio e dedicação à formação acadêmica.

Ao Professor Dr. Helvécio Neves Feitosa, Professor assistente do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza, pelo profissionalismo e exemplo de ética e defesa profissional no exercício da Obstetrícia.

Ao Professor José de Arimatéa Barreto, Docente do Curso de Medicina da Faculdade Christus, pela disponibilidade e aceitação do convite, para membro substituto da banca examinadora, assim como também, pelo apoio à pesquisa nesta instituição.

À Professora Dra. Zenilda Vieira Bruno, do Departamento de Saúde Materno-Infantil, Diretora da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio à pesquisa nesta instituição.

À Professora Rosa Salani Mota, do Departamento de Estatística e Matemática Aplicada da Universidade Federal do Ceará, pela disponibilidade, orientação e competência na análise estatística dos dados.

Às funcionárias Elisângela, Fátima e Maria do Céu, atendentes do ambulatório de adolescentes da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela paciência, tolerância e acolhida às adolescentes no período da coleta de dados. Suas participações foram fundamentais na vanguarda do atendimento.

Aos funcionários do Núcleo de Assistência Médica Integrada (NAMI – UNIFOR), pelas muitas vezes que viabilizaram as coletas de dados naquela instituição. Suas participações foram imprescindíveis.

Às secretarias do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da UFC, Iranilde, Gracilene e Mônica, pelo carinho e amizade cativante e sempre prontas a colaborar e que nunca esquecerem de mim.

A Vânia e Benício, funcionários do Setor de Arquivo da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, pela fundamental participação, colaborando na cansativa tarefa de catalogar prontuários, permitindo a conclusão deste estudo.

Às Bibliotecárias Rosane Costa e Norma de Carvalho Linhares, pela atenção e gentileza dedicadas a todos os pós-graduandos da Universidade Federal do Ceará.

Ao senhor Assis, taxista, por todas as vezes que cordial e pontualmente transportou as adolescentes ao NAMI para coleta de dados.

Às adolescentes e seus acompanhantes que, com tanta alegria e presteza, aceitaram meu convite, tornando este trabalho possível e gratificante.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a função endotelial através da dilatação fluxo mediada em adolescentes e verificar se há diferença entre aquelas com antecedentes de gestação normotensa ou com pré-eclâmpsia (PE). **Metodologia:** Foram analisadas 99 adolescentes pós-parto (intervalo este que variou de dois meses a 11 meses pós-parto). Avaliou-se a dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA): após repouso de cinco a dez minutos em decúbito dorsal era verificada a pressão arterial no braço direito e realizada a medida da luz da artéria braquial ao ultrassom. Essa medida era considerada a medida basal. Era, então, realizada compressão do braço com o esfigmomanômetro por três a cinco minutos com uma pressão que ultrapassasse em 30 mmHg a pressão sistólica. Após a liberação da compressão, era verificado o diâmetro da luz arterial após 30, 60, 90, 120 e 180 segundos em diástole no mesmo local da verificação basal. Para cálculo da DILA, considerou-se a maior dilatação em porcentagem. Utilizou-se transdutor de alta frequência (6 a 9 MHz). O ultrassonografista não tinha conhecimento do resultado da gestação no momento do exame. Verificou-se, retrospectivamente, o resultado da gestação quanto a ausência ou desenvolvimento de PE (leve ou grave). Considerou-se PE o aparecimento de pressão arterial maior ou igual a 140x90 mmHg após 20 semanas de gestação, associado à proteinúria (uma cruz em duas verificações ou duas cruzes em única verificação, em amostra isolada ou 300 mg/dia em avaliação de 24h). A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada pelos testes de Shapiro-Walk e Levene. Os grupos foram comparados pelos Testes de Kruskal-Wallis, T-Student e Mann-Whitney. Considerou-se $p < 0,05$ como significativo. **Resultados:** A idade variou de 13 a 18 anos (média $16,2 \pm 1,3$). 76 gestações foram consideradas normotensas, 23 pré-eclâmpsias (11 PE leves e 12 graves). Verificou-se presença de DILA $> 10\%$ em 75 pacientes e $\leq 10\%$ em 24 delas. Oito pacientes (8,1%) apresentaram DILA $< 5\%$. Inicialmente, a população foi dividida em três grupos: normotensa, PE leve e PE grave. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto a idade ($16,3 \times 15,9 \times 16,1$, $p = 0,615$), tempo entre o parto e a avaliação ($6,8 \times 6,2 \times 6,7$, $p = 0,497$), IMC ($22,8 \times 26,1 \times 24,3$ Kg/m², $p = 0,090$) e pressão diastólica ($70,3 \times 73,6 \times 73,4$ mmHg, $p = 0,181$), ou DILA ($16,8 \times 16,5 \times 11,4\%$, $p = 0,085$). A pressão sistólica foi estatisticamente diferente entre os grupos ($108,8 \times 117,2 \times 110,8$ mmHg, $p = 0,005$), [a pressão arterial sistólica na PE leve foi maior do que nas normotensas ($p = 0,003$). Não houve diferença entre PE leve e grave ($p = 0,126$) e entre PE grave e normotensa ($p = 0,686$)]. Quando foram comparadas somente os dois grupos PE x normotensas, o IMC apresentou-se estatisticamente diferente ($p = 0,031$). Nos antecedentes de pré-eclâmpsia, o IMC foi maior ($25,3 \times 22,8$ Kg/m²). **Conclusões:** Não há diferença na presença de disfunção endotelial verificada pela dilatação fluxo mediada da artéria braquial em adolescentes com antecedentes de gestação normotensa ou pré-eclâmpsia. As pacientes com antecedentes de PE apresentaram pressão arterial sistólica e IMC mais elevados do que as pacientes com gestação previa normotensa.

Palavras-chave: Endotélio Vascular. Adolescentes. Ultrassom. Artéria Braquial.

ABSTRACT

Aims : To evaluate the endothelial function by flow mediated dilation in adolescents and to observe if there is difference among those with a history of normotensive pregnancy or with pré-eclampsia (PE). **Methodology :** A total of 99 adolescents after delivery (this interval ranged from 2 to 11 months post partum). It was evaluated the flow mediated dilation of brachial artery (FMD), after resting from 5 to 10 minutes in a supine position, it was checked the blood pressure in the right arm and achieved the light measure of the brachial vessel to ultrasound. This measure was considered the baseline one. So, it was performed the compression of the arm with the sphygmomanometer about 3 to 5 minutes with a pressure that exceeded in 30 mmHg the systolic pressure. After the release of the compression, it was checked the diameter of the lumen after 30, 60, 90, 120, and 180 seconds in diastole in the same place of the basal verification . For FMD calculation, it was considered the biggest expansion in percentage. It was used a high-frequency transducer (6 to 9 MHz). The ultrasonographer did not know the result of the pregnancy at the moment of the exam. It was found retrospectively, the result of the pregnancy concerning to the absence or development of PE (mild or severe). PE was considered the appearing of arterial blood pressure greater or equal to 140 x 90 mmHg after 20 weeks of pregnancy associated with proteinuria (a cross in two checks or two crosses in only one in an isolated sample or 300 mg/day in 24-hour evaluation). The normal distribution of data was evaluated by Shapiro - Walk and Levene tests. The groups were compared through the test of Kruskal – Wallis, R-student and Mann – Whitney. It was considered $p < 0,05$ as significant. **Results:** The age ranged from 13 to 18 years (mean $16,2 \pm 1,3$). 76 pregnancies were considered normotensive, 23 pré-eclampsia (11 mild and 12 severe PE). It was found the presence of FMD $> 10\%$ in 75 patients and $\leq 10\%$ in just 24. Eight patients (8, 1%) presented FMD $< 5\%$. First the population was divided in three groups: normotensive, mild and severe PE. There was no statistical difference between the groups in relation to age (16,3 x 15,9 x 16,1, $p = 0,615$), time between delivery and evaluation (6,8 x 6,2 x 6,7, $p = 0,497$). IMC ($22,8 \times 26,1 \times 24,3 \text{ Kg/m}^2$, $p = 0,090$), diastolic blood pressure (70,3 x 73,6 x 73,4 mmHg, $p = 0,181$), or FMD ($16,8 \times 16,5 \times 11,4\%$, $p = 0,085$). The systolic blood pressure was statistically different between the groups (108,8 x 117,2 x 110,8 mmHg, $p = 0,005$), systolic blood pressure in mild PE was higher than in normotensive ($p = 0,003$). There was no difference between mild and severe PE ($p = 0,126$) and between severe PE and normotensive ($p = 0,686$). When it was compared only two groups PE x normotensive, the Body Mass Index (BMI) was statistically different ($p = 0,031$). In the history of PE, the Body Mass Index (BMI) was higher ($25,3 \times 22,8 \text{ Kg /m}^2$). **Conclusion :** There is no difference in the presence of endothelial dysfunction observed by the flow mediated dilation of the brachial artery in adolescents with a history of normotensive pregnancy or PE. Patients with history of PE presented systolic blood pressure and BMI higher than women with prior gestational normotensive.

Key - words: Endothelium. Vascular. Adolescent. Ultrasound. Brachial Artery .

LISTA DE FIGURAS

1 – Placentação na gravidez normal.....	16
2 – Placentação na pré-eclampsia.....	16
3 – Organização geral do citoesqueleto endotelial vascular.....	19
4 – Técnica de obtenção da dilatação fluxo mediada da artéria braquial.....	30
5 – Imagem ultrassonográfica da artéria braquial basal e após hiperemia reativa.....	31
6 – Demonstração da evolução da dilatação do diâmetro da artéria braquial basal e após liberação da compressão em adolescentes primíparas, com antecedente de pré-eclâmpsia ou gestação normotensa.....	42

LISTA DE TABELAS

1 – Distribuição percentual segundo a idade da paciente no dia do parto.....	34
2 – Distribuição percentual segundo o índice de massa corporal no início do pré-natal	35
3 – Distribuição das pacientes segundo o grau de dilatação da artéria braquial após hiperemia reativa (DILA).....	36
4 – Média, mediana e valores mínimos e máximos do diâmetro da luz da artéria braquial: basal e após 30, 60, 90, 120 e 180 segundos da liberação da compressão.....	37
5 – Distribuição das pacientes segundo o grau de dilatação da artéria braquial após hiperemia reativa (DILA) e antecedentes de pré-eclampsia.....	37
6 – Comparação entre as pacientes com antecedentes ou não de pré-eclampsia e sua classificação (leve ou grave) pela idade, IMC, intervalo entre o parto e a avaliação, pressão arterial e a idade gestacional no parto.....	38
7 – Comparação entre as pacientes com antecedentes ou não de pré-eclampsia e sua classificação (leve ou grave) pela DILA.....	39
8 – Comparação entre as pacientes com antecedente de gestação normotensa ou pré-eclâmptica pela idade, IMC, intervalo entre o parto e a avaliação, pressão arterial sistólica e diastólica e a idade gestacional no parto.....	40
9 – Comparação entre as pacientes com antecedente de gestação normotensa ou pré- eclâmptica pela DILA.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG – Adequado para a idade gestacional

DILA – Dilatação Fluxo mediada

EDRF – Fator de relaxamento derivado do endotélio

GIG - Grande para idade gestacional

GMPc – Guanosina monofosfato cíclica

IMC – Índice de massa corpórea

IG – Idade gestacional

kg - Quilograma

MEAC – Maternidade- Escola Assis Chateaubriand

mg - Miligrama

MHz – Mega-Hertz

min – minuto(s)

mmHg – milímetros de Mercurio

NAMI – Núcleo de Atenção Médico –Integrada

PE – Pré-eclâmpsia

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

PIGF – Fator de crescimento placentar

PIG – Pequeno para idade gestacional

RCF – Restrição do crescimento fetal

s – segundo

sFlt-1 – Fator solúvel semelhante à tirosinoquinase

UFC – Universidade Federal do Ceará

UNIFOR – Universidade de Fortaleza

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO	26
2.1	Objetivo geral	26
2.2	Objetivos específicos	26
3.	MÉTODOS	27
3.1	Locais do estudo	27
3.2	Período do estudo	27
3.3	Desenho do estudo	27
3.4	População do estudo	28
3.5	Crítérios e procedimentos para a seleção e acompanhamento dos sujeitos	28
3.5.1	Crítérios de inclusão	28
3.6	Definições de variáveis utilizadas	29
3.7.	Procedimentos, técnicas, testes e exames	30
3.8	Instrumentos para coleta de dados	31
3.9	Aspectos éticos	32
3.10	Cálculo do tamanho amostral	32
3.11	Análise estatística	33
4	RESULTADOS	34
4.1	Resultados descritivos	34
4.2	Comparação das pacientes pelo desenvolvimento de pré- eclâmpsia e sua classificação leve ou grave	38
4.3	Comparação das pacientes pelo antecedente de pré-eclâmpsia ou gestação normotensa.	39
5	DISCUSSÃO	43

6	CONCLUSÕES.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	APÊNDICES.....	55
	ANEXO	57

1 INTRODUÇÃO

Dentre as patologias da gestação as doenças hipertensivas, como a pré-eclâmpsia e a eclampsia apresentam-se como a principal causa de morbimortalidade materno fetal, contribuindo para partos prematuros e restrição do crescimento fetal (RCF), afetando 0,4 a 2,8% de todas as gravidezes, em países desenvolvidos (RAIJMAKERS; DECHEND; POSTON, 2004); ocorrendo de 5 a 7% na primeira gravidez e recorrendo numa alarmante taxa de 20 a 25% (AGATISA *et al.*, 2004). Continua sendo a principal causa de morte materna no mundo, sua incidência varia de região para região, chegando em alguns países a atingir taxas de 40% da mortalidade materna (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005) .

O grupo de maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia é o das primíparas adolescentes, sendo a faixa etária que se correlaciona com o pior prognóstico materno-fetal, com altos índices de partos prematuros, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) e com risco de morte materna aproximadamente 60 vezes maior do que em mulheres na faixa etária de 20 a 24 anos (CARVALHO, 2002).

Apesar da inexistência de métodos comprovadamente efetivos para prevenir a pré-eclâmpsia, sabe-se que a eclampsia, consequência maior da pré-eclâmpsia não tratada, é evitável, e em países desenvolvidos se tornou menos comum porque as mulheres recebem assistência pré-natal adequada. No nosso meio, essa incidência ainda é muito alta, devendo, portanto, a gravidez na adolescência ser encarada não como problema singular, mas como um problema de saúde pública e um desafio social e médico, sugerindo a criação e/ou ampliação de programas mais abrangentes voltados para essa população.

A pré-eclâmpsia deve ser reconhecida como desordem multissistêmica, que pode afetar cérebro, rins, fígado e pode ser complicada com edema pulmonar e coagulopatia, agravando a hipertensão. Ainda não foi determinado como a gravidez incita ou agrava a hipertensão, apesar de décadas de pesquisas intensivas, permanecendo os distúrbios hipertensivos dentre os problemas não resolvidos mais importantes em Obstetrícia (CUNNINGHAM *et al.*,2000).

Ainda que muitas das manifestações clínicas e fisiológicas associadas à pré-eclâmpsia se resolvem precocemente depois do parto, o impacto persiste no período pós-parto. Estudos epidemiológicos fornecem evidências de que mulheres com história de pré-eclâmpsia são mais suscetíveis a desenvolverem hipertensão arterial, quando comparadas a mulheres que tiveram gravidez normal. Portanto, a investigação de novos métodos diagnósticos para predição de pré-eclâmpsia se faz necessária para que possamos adotar medidas preventivas e intervencionistas na tentativa de reduzir este elevado índice, principalmente porque a presença da doença nos últimos anos apresenta maior relevância clínica, por estar relacionada à a recorrência em gestações futuras, como também ao aparecimento a longo prazo de doenças cardiovasculares (CARVALHO, 2002).

Os fatores etiológicos causadores da doença ainda não estão completamente claros, porém evidências apóiam o envolvimento genético, imune, angiogênico, dentre outros mecanismos (BDOLAH; KARUMANCHI; SACHS, 2005). Por mais de quatro décadas, tem sido estudada a base familiar, entretanto, o modo exato de herança também permanece obscuro (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 1999).

Várias teorias tentam explicar a causa da pré-eclâmpsia. Qualquer uma delas deverá justificar a observação de que ela é mais provável em mulheres expostas pela primeira vez às vilosidades coriônicas e nas pacientes com doença vascular pré-existente. Por isso o pré-natal deve, entre outros cuidados, tentar identificar mulheres de maior risco com a finalidade de oferecer assistência médica mais intensiva, no pré natal.

Dentre os fatores de risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia, citam-se nuliparidade, primiparidade, adolescentes, história prévia de pré-eclâmpsia, idade materna maior de 35 anos, intervalos interpartais pequenos, presença de doenças como hipertensão arterial, doenças renais, obesidade, resistência à insulina, *Diabetes mellitus* tipo I, proteína S deficiente, anticorpo antifosfolipídico, hiperhomocisteinemia, assim como fatores de risco associados à própria gravidez como gravidez múltipla, hidropsia fetal, anomalias cromossômicas (trissomia 13, triploidias) e mola hidatiforme. Podemos subdividi-los em fatores de risco pré-concepcionais que são obesidade, que aumenta em 10% a 15% o risco, hipertensão, doença renal, *Diabetes mellitus* e idade materna maior de 35 anos, e riscos gestacionais que são a

nuliparidade, gestação múltipla, degeneração hidrópica da placenta, elevação inexplicada de marcadores como a alfafetoproteína, gonadotrofina coriônica humana, inibina A, embora esses dados ainda sejam inconsistentes (SIBAI, 2005).

A pré-eclâmpsia só ocorre na presença de placenta com ou sem feto, como é o caso da mola hidatiforme (LAM; LIM; KARUMANCHI, 2005). O papel da placenta na patologia da pré-eclâmpsia é fortemente apoiado pelo fato da rápida resolução dos sintomas depois do parto (RAIJMAKERS; DECHEND; POSTON, 2004). Conseqüentemente, o sucesso do tratamento é a resolução da gravidez que se encerra com o parto placentar.

Nos últimos 15 anos, múltiplos e extensivos estudos demonstram que a pré-eclâmpsia está associada à deficiente invasão trofoblástica das artérias espiraladas maternas, levando a um aumento da impedância do fluxo nas artérias uterinas (PAPAGEORGHIU *et al.*, 2005).

Alguns descrevem a pré-eclâmpsia em dois estágios. O primeiro é assintomático e marcado pela placentação anormal, seguido da produção de fatores solúveis que passam para a circulação materna e causam subseqüente disfunção endotelial generalizada. O segundo, é caracterizado primariamente por hipertensão e proteinúria, quadro clínico conhecido como síndrome materna (LAM; LIM; KARUMANCHI, 2005).

Para melhor compreensão, necessário se faz o entendimento da placentação adequada que hoje se acredita ocorrer em um único estágio, mas tradicionalmente é descrita como envolvendo dois estágios: no primeiro, a invasão trofoblástica requer um processo de vascularização, para estabelecer a rede vascular feto placentar e finalmente completar a remodelação das artérias espiraladas, resultando na circulação útero placentária. Este processo de invasão trofoblástica e remodelação das artériolas espiraladas já foi extensivamente estudado e parece ter um maior significado no sucesso da gravidez. Quando defeituoso, esse processo parece induzir pré-eclâmpsia. Durante seu curso as células do trofoblasto transformam as células fenotípicas endoteliais, que desse modo expressam marcadores endoteliais típicos como a V caderina (V-cadherin) e a alfa-beta3 integrina (ZHOU *et al.*, 1997) (FIGURA 1 e 2).

A falha nesta transformação parece resultar num inadequado suprimento sanguíneo para crescimento placentar, levando à hipóxia e mudança na secreção de fatores angiogênicos.

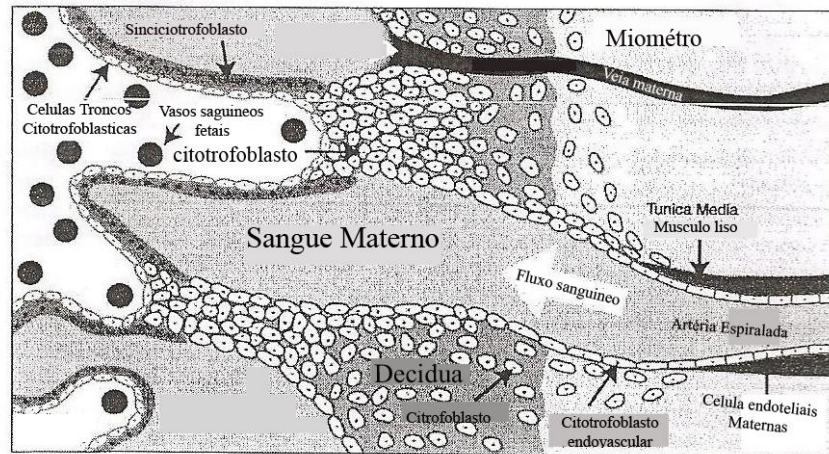


Figura 1 – Placentação na gravidez normal
Fonte: Adaptada de Bdolah, Karumanchi e Sachs (2005)

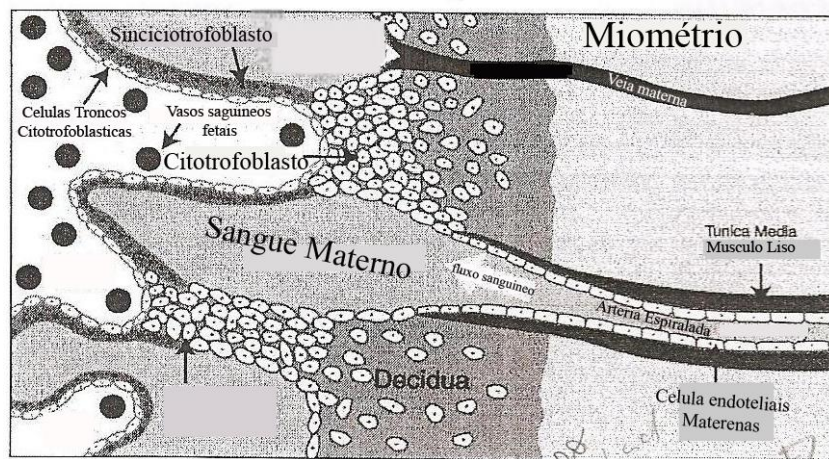


Figura 2 – Placentação na Pré-eclâmpsia
Fonte: Adaptada de Bdolah, Karumanchi e Sachs (2005)

Sabe-se que o desenvolvimento normal placentar requer invasão das artérias espiraladas pelo citotrofoblasto, e que a gravidez normal está associada com aumento do volume sanguíneo e débito cardíaco e a queda da pressão sanguínea na primeira metade da gravidez, causada pela vasodilatação sistêmica arteriolar (SAVVIDOU *et al.*, 2001).

Atualmente a pré-eclâmpsia é descrita como o estágio de desequilíbrio entre a pró-angiogênese e fatores anti-angiogênicos.

Roberts *et al.* (1989) foram os primeiros a sugerir a hipótese de que na pré-eclâmpsia se elaboram fatores solúveis que induzem a disfunção celular endotelial, que seriam responsáveis pelo aparecimento dos sintomas clínicos, como: hipertensão, proteinúria, edema, etc.

Recentes estudos sugerem que o excesso de secreção de uma molécula anti-angiogênica originada na placenta e chamada de *fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) pode contribuir para a patogênese da pré-eclâmpsia. A sFlt-1 age antagonizando duas moléculas pró-angiogênicas, que são o fator de crescimento vascular endotelial, (VEGF), e o fator de crescimento placentar (PIGF) (BDOLAH *et al.*, 2005). Altos níveis de sFlt-1 circulantes no soro materno já foram confirmados em muitos estudos.

Portanto, anormalidades nesse balanço angiogênico têm grande papel na cascata molecular, levando à proteinúria, hipertensão e disfunção endotelial. Novas evidências sugerem a hipótese de que o balanço angiogênico é crucial para diferenciação e invasão do citotrofoblasto. A placentação anormal e a hipóxia podem resultar em maior produção de sFlt-1, produzindo um fluxo defeituoso e causando pré-eclâmpsia.

Depois que sFlt-1 foi sugerido como a molécula que induz pré-eclâmpsia, muitos estudos confirmam altos níveis circulantes de sFlt-1 no soro materno, assim como foram encontrados esses altos níveis 48 horas após o parto (MAYNARD *et al.*, 2003; SUGIMOTO *et al.*, 2003 CHAIWORAPONGSA *et al.*, 2004; LEVINE *et al.*, 2004).

As mudanças hemodinâmicas características da gravidez, como a vasodilatação periférica, redução da resistência vascular total e decréscimo da pressão arterial na primeira metade da gravidez não foram devidamente esclarecidas. Evidências atuais apontam para mudanças na função endotelial e atividade do óxido nítrico como fatores contribuintes. Na pré-eclâmpsia, existem evidências acumulativas para o modelo patogênico por meio da invasão deficiente do trofoblasto nas artérias espiraladas, levando à pobre perfusão da unidade feto placentar (VILLAR *et al.*, 2006). O endotélio regula a homeostase pelo controle da produção de componentes pró-trombóticos e antitrombóticos, fibrinolítico e anti-fibrinolítico. Também intervém na proliferação e migração, na adesão e ativação leucocitária e em processos imunológicos e inflamatórios. Desde a sua descoberta, é considerado como a linha que age na barreira da coagulação intravascular. Nas últimas décadas foi reconhecido como portador de múltiplas funções e se mostra como verdadeiro regulador do fluxo sanguíneo e da homeostase tecidual. Quando ele perde a capacidade de manter esse delicado balanço, passa a ser invadido por lipídios e leucócitos e começa a ser disfuncional.

A disfunção endotelial é definida como uma alteração do relaxamento vascular por diminuição da biodisponibilidade de fatores de relaxamento derivados do endotélio, principalmente o óxido nítrico (BAHIA *et al.*, 2006) e é reconhecida como o distúrbio central na patogenia da pré-eclâmpsia, contribuindo também para a patogênese da hipertensão e sequelas cardiovasculares. Estudos sugerem que essa disfunção ocorre em resposta à placentação anormal, a qual pode levar à isquemia placentar e liberação de substâncias que causam danos ao endotélio vascular materno (AGATISA *et al.*, 2004).

O endotélio, uma fina camada monocelular que cobre a superfície interna dos vasos sanguíneos, separa o sangue circulante dos tecidos (ESPER *et al.*, 2006). Seu peso total no adulto saudável é 1,5kg, semelhante ao do fígado, tem massa igual a muitos corações, está continuamente exposto a fatores humorais, mediadores inflamatórios e mudanças sob estresse. É responsável pela manutenção da homeostase vascular. Em condições fisiológicas, mantém o tônus vascular, o fluxo sanguíneo laminar, a fluidez da membrana plasmática, o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, a inibição da proliferação e da migração celular e o controle

da resposta inflamatória (BAHIA *et al.*, 2006). Portanto, sua função é secretar substâncias vasoativas que regulam o tônus da parede vascular e a resistência de acordo com as mudanças humorais e hemodinâmicas.

Ele atua como receptor-efetor e responde a estímulos físicos e químicos com a liberação de substâncias que mantêm o balanço vasomotor e a homeostase tecidual vascular. Substâncias agonistas e antagonistas são produzidas para ajudar nesta homeostase, e esta propriedade de produzi-las, independentemente, é uma função não só autócrina mas também parácrina e endócrina (ESPER *et al.*, 2006). Por esta razão é considerado a maior e a mais importante glândula do corpo. Basicamente, a célula endotelial tem as características de todas as células do corpo humano, citoplasma e organelas cercado o núcleo, além de uma membrana nuclear (FIGURA 3).

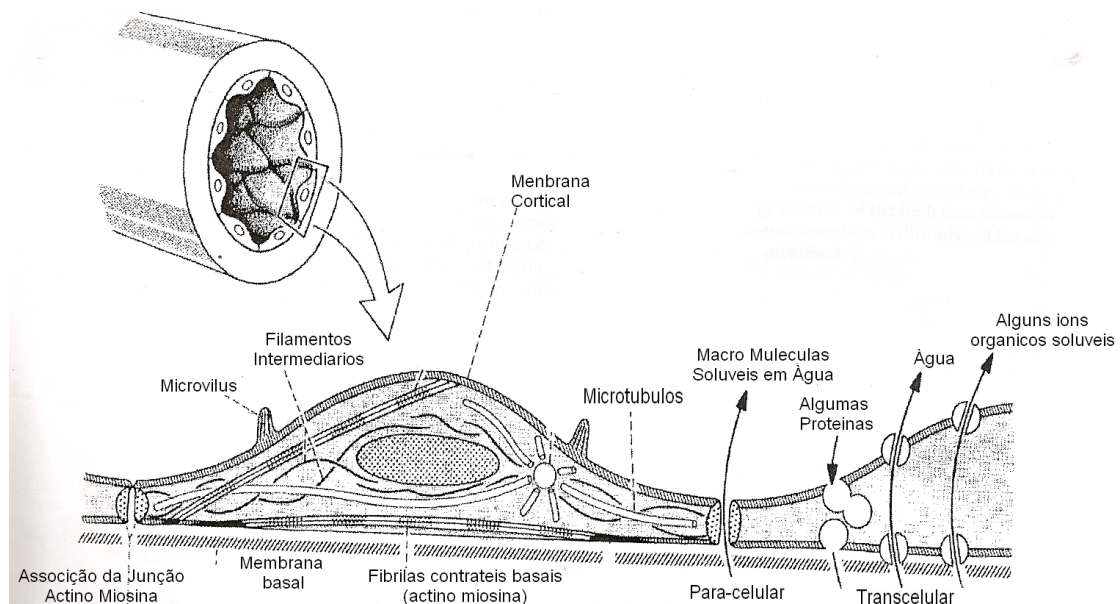


Figura 3 – Organização geral do Citoesqueleto endotelial vascular
Fonte: adaptado de Esper et al. (2006)

Várias pesquisas tentam mostrar a disfunção endotelial na patogênese da pré-eclâmpsia, o que é aceito hoje como fundamental. A inibição do crescimento celular endotelial no sincitiotrofoblasto da pré-eclâmpsia, a secreção de substâncias deciduais, a disfunção endotelial e placentar, devido ao estresse oxidativo, são sem dúvida o conceito atual. A pré-eclâmpsia se inicia com a perda da refratariedade a agentes vasoativos. A maior razão para essa perda é o desequilíbrio entre

substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras. Em condições fisiológicas, o endotélio produz fatores vasculares de relaxamento. Esses fatores são induzidos pelas células endoteliais e agem na musculatura lisa, liberados em resposta a estímulos físicos e químicos (MUY-RIVERA *et al.*, 2005).

O óxido nítrico, anteriormente denominado fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), é sintetizado pelas células endoteliais a partir da L-arginina. É um vasodilatador potente, cuja ausência ou concentração diminuída poderia participar na etiologia da pré-eclâmpsia. Níveis de óxido nítrico estão reduzidos nos vasos de pacientes com pré-eclâmpsia e a principal razão desta redução é a injúria celular endotelial (KUSCU *et al.*, 2003).

Foi demonstrado que a inibição do óxido nítrico aumenta a pressão arterial média, diminui a frequência cardíaca e reverte a refratariedade aos vasopressores induzida pela gravidez em alguns animais. Essa substância é que parece manter o estado de vasodilatação normal de baixa pressão, característico da perfusão placentária na ovelha, na cobaia e no ser humano. O óxido nítrico, o qual é derivado do endotélio, ajuda a controlar o tônus vascular da placenta. Menor atividade da enzima óxido nítrico-sintetase é detectada no vilo placentar de mulheres com pré-eclâmpsia ou com fetos com restrição do crescimento, quando comparada com mulheres com gravidez normal (ANUMBA *et al.*, 1999). Na gravidez normal o óxido nítrico produz acúmulo de guanosina monofosfato-cíclica, (GMPc), que promove vasodilatação e melhora a perfusão sanguínea. O óxido nítrico também interage com o fator de crescimento endotelial vascular, além de regular a expressão e atividade de proteases matriciais dependentes, assumindo importante função no processo de invasão do trofoblasto. É proposto a idéia de que a melhora na síntese endotelial de óxido nítrico é responsável por essa vasodilatação (SAVVIDOU *et al.*, 2001). Na pré-eclâmpsia, ocorre menos biodisponibilidade placentária de L-arginina, precursora do óxido nítrico, acarretando o redirecionamento para a formação de peroxinitritos, causando o estresse oxidativo, que é um dos mais importantes estímulos para a síntese e liberação do óxido nítrico (ESPER *et al.*, 2006).

Além disso, a baixa disponibilidade do óxido nítrico provoca maior resistência vascular, alteração na reatividade das plaquetas e lesão endotelial, causando dano renal evidenciado pela proteinúria (COCKELL; POSTON, 1997). A ligação entre a

placenta e o aparecimento de desordens sistêmicas envolve a disfunção endotelial e o estresse oxidativo. Há hipótese de que a placenta pré-eclâmptica elabore fatores solúveis, que induzem ao estado anti-angiogênico, e causa a disfunção endotelial e as manifestações clínicas da síndrome (MUY-RIVERA *et al.*, 2005).

Cockell e Poston (1997) descreveram que mulheres com pré-eclâmpsia apresentavam menos vasodilatação de fluxo, no entanto, esses estudos foram realizados “in vitro” com amostra de biopsias de artérias subcutâneas obtidas de mulheres grávidas durante a cesariana. A disfunção endotelial também foi demonstrada em resposta a vários estímulos farmacológicos e fisiológicos através do uso de cateterização intravascular. Vários métodos são estudados para comprovar esse dano. Esses estudos invasivos, no entanto, não são adequados para se avaliar a função endotelial durante a gravidez. Para tal existem inúmeros métodos clínicos, biofísicos e bioquímicos associados com valores variáveis de predição. Para desenvolver um método não invasivo, alguns pesquisadores usaram ultrassom Doppler, combinado com a medida do fluxo médio de vasodilatação da artéria braquial, para avaliar características da disfunção endotelial, e descreveram um significativo aumento do fluxo de impedância obtido pela análise depois de um período de isquemia do antebraço. Esta dilatação fluxo mediada (DILA) da artéria braquial é indicadora da função endotelial (MEIRELLES *et al.*, 2007). Portanto, é considerada como função endotelial dependente, e está associada com a presença de fatores de risco para aterosclerose e doenças cardiovasculares (HAMAD *et al.*, 2007).

Este método não invasivo foi descrito pela primeira vez por Celermajer *et al.* (1992) e recomendado pela *International Brachial Artery Reactivity Task Force* (CORRETTI *et al.*, 2002). Baseia-se na modificação percentual do diâmetro da artéria braquial mediante hiperemia reativa, observada por meio de transdutores de alta frequência, geralmente a partir de 7MHz. Celermajer *et al.* (1992) pesquisaram crianças e adultos com fatores de risco para aterosclerose, tais como o uso do cigarro e aumento dos níveis sanguíneos de colesterol, e demonstraram que nos vasos sanguíneos de indivíduos saudáveis a dilatação era significativamente maior que em indivíduos que fumavam, com problemas cardíacos e com histórico familiar de hipercolesterolemia. Os autores concluíram que o endotélio saudável e intacto,

com função normal, pode aumentar o diâmetro em mais de 10%, enquanto no endotélio com perda de função o aumento foi menor que 10%. Esse valor percentual menor de dilatação foi posteriormente verificado em pacientes com pré-eclâmpsia, sugerindo a ligação da disfunção endotelial com a patologia. A avaliação da DILA poderia então ser útil na predição da doença, pois é um método barato, não invasivo e de fácil manuseio e reprodutibilidade (YOSHIDA *et al.*, 1998; KUSCU *et al.*, 2003).

A partir desta descoberta, muitos estudos foram realizados em pacientes grávidas, a fim de estudar função endotelial, e demonstraram que os valores da dilatação fluxo mediada (DILA) também aumentam durante a gravidez normal, desde o primeiro trimestre, e alcançam os valores mais altos no último trimestre. O aumento do diâmetro da luz da artéria braquial é maior em grávidas que em não grávidas (SIERRA-LAGUADO; GARCIA; LÓPEZ- JARAMILLO, 2006).

Portanto a dilatação fluxo mediada para avaliar função endotelial, cujo estímulo provoca a liberação de fatores de relaxamento derivados do endotélio com subsequente vasodilatação, pode ser vista e quantificada como um índice de função vasomotora. Sob condições fisiológicas, o aumento do fluxo sanguíneo subsequente à liberação da oclusão temporária de uma artéria periférica, causa vasodilatação, chamada de hiperemia reativa ou *shear stress*, que é a força de fricção da superfície endotelial resultante de um fluxo intraluminal, e é considerado como um estímulo fisiológico mediado pelo óxido nítrico (TAKATA; NAKATSUKA; KUDO, 2002).

Roberts *et al.* (1989), há cerca de 20 anos, propuseram que na disfunção das células endoteliais maternas, estava a chave dos eventos que resultavam nas manifestações clínicas da PE. A função endotelial é afetada em condições crônicas como obesidade, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial, assim como, agudamente, por privação de sono, estresse mental, modificações hormonais, exercício físico, ciclo menstrual e alimentação. As modificações na reatividade vascular desencadeadas por todas essas condições são passíveis de observação pela DILA, assim como afetam sua confiabilidade (MEIRELLES *et al.*, 2007). Apesar desses fatores, como indicador da função endotelial, a medida da DILA trouxe importante contribuição, pois pode ser obtida por técnica não invasiva (ultrassonografia), facilmente reprodutível.

Numerosos estudos utilizaram DILA durante a gravidez e comprovaram que esta é significativamente menor nas grávidas com pré-eclâmpsia, enquanto outros estudos demonstram que o decréscimo da DILA está associado com uma gama de fatores de risco para aterosclerose, e constitui fator de risco futuro para doença cardiovascular.

Yoshida *et al.* (1998) avaliaram 60 mulheres japonesas: 20 mulheres não grávidas normotensas ($28,7 \pm 5$ anos de idade), 18 grávidas normais ($31,3 \pm 5$ anos de idade e $35,8 \pm 3,1$ semanas de gestação) e 22 mulheres grávidas com PE ($29,8 \pm 3,8$ anos de idade e $36,0 \pm 3,6$ semanas de gravidez). O diâmetro basal foi de $2,26 \pm 0,42$ mm nas não grávidas, $2,41 \pm 0,38$ nas grávidas normotensas e $2,22 \pm 0,3$ mm na PE. A DILA foi de $11,8 \pm 6,3\%$ nas pacientes não grávidas, $18,9 \pm 3,4\%$ nas grávidas normotensas e $7,9 \pm 3\%$ na PE. Observa-se que no grupo das pacientes grávidas a dilatação foi significativamente maior do que nas pacientes não grávidas e que nas pacientes com PE os valores foram significativamente menores que nas não grávidas.

Takata, Nakatsuka e Kudo (2002) também estudaram disfunção endotelial em vários graus de PE combinando medida da DILA com o Doppler nas artérias uterina, oftálmica e braquial de 99 mulheres grávidas: 32 sem complicações, consideradas grupo-controle, 15 apresentavam restrição do crescimento fetal, 25 tinham PE leve e 27 com PE grave. A idade gestacional média dos grupos variou de $32,2 \pm 3,9$ semanas a $32,6 \pm 4,1$ semanas. A DILA foi significativamente menor na artéria braquial de mulheres grávidas com PE do que nas não grávidas. Também nas artérias uterinas e oftálmicas das mesmas pacientes, houve alteração circulatória detectada com a Dopplervelocimetria, assim como houve diferença na DILA entre os dois grupos de PE (leve e grave), e naquelas com restrição do crescimento fetal. Os dados obtidos por esses autores sugerem que a avaliação da DILA da artéria braquial ajuda a diferenciar o grau e a severidade da PE, sendo útil para entender o estado circulatório de mulheres com PE.

Yamamoto *et al.* (2005) avaliaram 55 pacientes para determinar a redução da função endotelial óxido nítrico-dependente por meio da hiperemia reativa da artéria braquial, distribuindo-as em grupos: 20 pacientes não grávidas, 20 grávidas normotensas e 15 com PE. O diâmetro da artéria braquial basal foi maior nas

grávidas ($3,3 \pm 0,4\text{mm}$) e em mulheres com PE ($3,6 \pm 0,2\text{mm}$) do que nas não grávidas ($3,0 \pm 0,4\text{mm}$). O diâmetro da artéria braquial aumentou marcadamente um minuto após a deflação nos três grupos. O aumento do diâmetro foi significativamente maior nas grávidas normotensas do que nas grávidas com PE e nas não grávidas. A DILA foi de $15,1\% \pm 6,5$ nas grávidas normotensas e $8,7\% \pm 3,9\%$ nas não grávidas e $6,8\% \pm 2,7\%$ nas grávidas com PE.

Sierra-Laguado, Garcia e López-Jaramillo (2006) realizaram estudo de coorte com duração de quatro anos na Colômbia, com 492 pacientes grávidas, utilizando como critério de inclusão: idade materna < 25 anos. Cinquenta e seis pacientes foram estudadas no 1º trimestre, 300 foram estudadas no 2º trimestre e 136 no terceiro; 56 não grávidas serviram de grupo-controle. Foi verificado que o aumento da DILA se inicia no 1º trimestre, alcançando valores máximos no último trimestre da gravidez ($p < 0,001$). A dilatação foi maior nas grávidas do que nas não grávidas.

Os estudos acima são uniformes em comprovar que a DILA aumenta gradativamente durante a gravidez, tendo níveis crescentes desde o primeiro trimestre até o fim da gravidez, porém os valores da DILA se encontram diminuídos nas grávidas com PE.

Sabe-se que os sinais e sintomas da PE regridem precocemente no pós-parto, sendo desconhecido, se a disfunção endotelial em pacientes com PE persiste e se está associada a fatores metabólicos e inflamatórios também depois do parto. Os trabalhos realizados no puerpério também utilizaram a DILA segundo os critérios de Celermajer *et al.* (1992). Embora se saiba que os sintomas da PE se resolvem cedo depois do parto, alguns estudos já pesquisaram a DILA no puerpério imediato e/ou tardio, a fim de verificar se a lesão endotelial persiste, e se é responsável pelos eventos cardíacos no futuro de mulheres com antecedentes de pré-eclâmpsia. Alguns autores confirmaram a persistência da disfunção endotelial pela DILA até três anos após o parto (CHAMBERS *et al.*, 2001, AGATISA *et al.*, 2004 e HAMAD *et al.*, 2007).

Chambers *et al.* (2001) avaliaram um total de 113 mulheres com pré-eclâmpsia prévia (35 com episódio recorrente e 78 mulheres com um simples episódio) e 48 com gestações anteriores normotensas, numa média de três anos

pós-parto e concluíram que a DILA, endotélio dependente, foi menor em mulheres com PE prévia, comparadas com o grupo-controle na seguinte ordem: grupo com episódio recorrente 0,9% ($\pm 4,1\%$), episódio simples 2,7% ($\pm 3,5\%$) e controle 4,7% ($\pm 4,3\%$), $p < 0,001$, sugerindo a hipótese de que a disfunção endotelial na pré-eclâmpsia é mediada pelo estresse oxidativo. Nenhum estudo, até o momento, se propôs avaliar a disfunção endotelial pela DILA, especificamente em adolescentes (grávidas ou não). Considerando que a nuliparidade e a adolescência são importantes fatores de risco para pré-eclâmpsia, entende-se a importância de focar esta população em especial. Este estudo se propõe avaliar adolescentes no período pós-parto e verificar inicialmente a presença de disfunção endotelial, e posteriormente a relação com antecedente de pré-eclâmpsia e a gravidade dessa patologia.

A avaliação no período pós-parto é considerada satisfatória, pois Hamad *et al.* (2007) já demonstraram que a diminuição da dilatação fluxo mediada persiste após um ano da gestação em pacientes que desenvolveram PE. Pretendemos identificar, também no grupo específico de adolescentes primíparas, a ligação disfunção endotelial – PE, ou, quem sabe, não encontrando essa associação, levantar outras hipóteses e possibilidades de pesquisa para explicar o grande número dessa patologia nessa população.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar no pós-parto a função endotelial através da dilatação fluxo mediada em adolescentes primíparas com antecedente de pré-eclâmpsia e gestação normotensa.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar a função endotelial avaliada pela DILA em adolescentes com antecedentes de gestação normotensa, pré-eclâmpsia leve e pré-eclâmpsia grave.
- Verificar a pressão arterial no momento da avaliação da DILA e o índice de massa corpórea no início do pré-natal, na diferenciação entre o grupo de adolescentes primíparas que desenvolveram pré-eclâmpsia ou gestação normotensa.

3 MÉTODOS

3.1 Locais do estudo

O estudo foi desenvolvido na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand – MEAC, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC e no Núcleo de Atenção Médica Integrada - NAMI, da Universidade de Fortaleza.

A Maternidade-Escola Assis Chateaubriand – MEAC é uma instituição voltada para a assistência integral à saúde da mulher, englobando serviços de nível secundário e terciário, funcionando como hospital-escola. Por se tratar de hospital de referência, recebe pacientes oriundas da região metropolitana de Fortaleza e de todas as cidades do Estado do Ceará, resultando daí não só um elevado número de partos por mês como também assistência a pacientes com maior complexidade – maior morbidade obstétrica.

O NAMI – Unidade de Atenção Secundária de Caráter Ambulatorial, com 36 especialidades médicas, e está integrada ao Sistema Único de Saúde no município de Fortaleza, sendo mantido pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Possui unidade diagnóstica (Imagem e Laboratório).

3.2 Período do estudo

O período de coleta de dados estendeu-se de 01/04/2007 a 31/12/2008. Esse período compreende o tempo desde o início dos contatos com as pacientes até a realização do DILA.

3.3 Desenho do estudo

Realizou-se estudo transversal, onde foi obtida a medida da DILA, e posteriormente se avaliou os prontuários para preenchimento dos dados do protocolo de coleta.

3.4 População do estudo

Participaram do estudo pacientes primíparas, menores de 20 anos, recrutadas do ambulatório de adolescentes da MEAC – UFC que cujos partos ocorreram nessa instituição nos anos de 2007 e 2008. No momento da realização do exame ultrassonográfico (avaliação da DILA), as pacientes encontravam-se no pós-parto, variando de dois a 11 meses.

3.5 Critérios e procedimentos para a seleção e acompanhamento dos sujeitos

Após seleção por meio do registro de partos no arquivo da MEAC, nos anos de 2007 e 2008, recrutaram-se as pacientes através de contato telefônico e/ou carta-convite. O número de partos na MEAC no ano de 2007 foi 4.872, destes 914 eram adolescentes (18,8%) e em 2008 foi 5.310, dos quais 926 adolescentes (17,4%). Após o retorno da paciente, eram checados os critérios de inclusão. Nesse momento, foram excluídas pacientes não primíparas, tabagistas e que tiveram partos com idade gestacional menor de 34 semanas. Foram, então, esclarecidas sobre o desenvolvimento e objetivos da pesquisa e solicitou-se a assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ÂPENDICE A). Às pacientes < 18 anos, solicitou-se a assinatura do responsável. As pacientes que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eram, então, encaminhadas ao NAMI para realização da DILA.

Somente após a realização da DILA, era verificado o prontuário para coleta de dados sobre a gestação-índice e classificação nos grupos: normotensa, pré-eclâmpsia leve ou pré-eclâmpsia grave. No prontuário, eram novamente checados os critérios de inclusão.

3.5.1 Critérios de inclusão

- Adolescentes (idade compreendida entre 10 e 20 anos);
- Primíparas;
- Gestação única;
- Idade gestacional no parto \geq 34 semanas;

- Parto na MEAC – UFC;
- Pacientes não fumantes e não usuárias de drogas; e
- Sem diagnóstico clínico, até o momento da realização da avaliação, de *Diabete mellitus* ou condição outra sabidamente ligada à disfunção endotelial: hipercolesterolemia, vasculopatias, glomerulopatias doenças reumáticas e trombofilias.

3.6 Definições de variáveis utilizadas

Idade materna (expressa em anos completos no dia do parto).

DILA (variável numérica contínua, descrita em porcentagem, para efeito descritivo e inferencial. Para efeito de comparação, foi também considerada variável categórica. Considerou-se DILA normal quando maior que 10% e anormal $\leq 10\%$), de acordo com os critérios de Celemarjer et al, (1992).

Diâmetro da luz da artéria braquial (em mm): foram aferidas pelo ultrassom as medidas basal e após 30, 60, 90, 120 e 180 segundos da deflação da compressão braquial, de acordo com os critérios de Celemajer et al, (1992).

Tempo decorrido entre o parto e o exame (em meses completos).

Pressão arterial sistólica e diastólica (em mmHg) – aferida no momento da realização da DILA, no pós parto.

Idade gestacional (em semanas) - calculada a partir da data da última menstruação e confirmada por ultrassom precoce (menos de 20 semanas), e, na ausência destes, considerou-se o Capurro (escore que avalia textura de pele, tamanho da glândula mamária, coloração da aréola, formato da orelha e prega da planta dos pés dos recém-nascidos maiores de 30 semanas e de mais de 1.500 gramas) (CAPURRO et al., 1978).

Índice de Massa Corporal (IMC) – colhido, retrospectivamente, no prontuário, se verificado no início do pré-natal (< 3 meses). Determinado pela divisão do peso (em Kg) do indivíduo pelo quadrado de sua altura (em metros) ($IMC = \text{Peso} / \text{altura}^2$). A classificação adotada foi do National Institute of Health (US-DEPARTMENT OF HEALTH SERVICES, 1998).

Baixo peso	< 18,5 Kg/m ²
Normal	18,5 - 24,9 Kg/m ²
Sobrepeso	25 - 29,9 Kg/m ²
Obesidade I	30 - 34,9 Kg/m ²
Obesidade II	35 - 39,9 Kg/m ²
Obesidade III	≥ 40 Kg/m ²

Para efeito de comparação entre os grupos, transformou-se o IMC em variável categórica: IMC baixo (baixo peso e normal) ou IMC alto (sobrepeso e obesidades).

3.7 Procedimentos, técnicas, testes e exames

Os exames ultrassonográficos foram realizados em aparelho da marca GE, modelo LOGIC 5PRO[®], com transdutor linear de alta frequência (de 6 a 9 MHz).

Após nova explicação do procedimento às pacientes e esclarecimentos de dúvidas, realizou-se a avaliação da dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA), após repouso de cinco a dez minutos em decúbito dorsal. Como local de amostragem para obtenção do sonograma da artéria braquial, adotou-se a posição de aproximadamente cinco centímetros acima do ângulo de flexão do braço (cubital). Era realizada a medida da luz da artéria braquial em diástole. Essa medida ultrassonográfica era considerada a medida basal (Figura 4).



Figura 4 – Técnica de obtenção da dilatação fluxo mediada da artéria braquial. Fonte: adaptado de Bahia *et al.* (2006)

Depois era verificada a pressão arterial no braço direito. Realizou-se a seguir a compressão do braço com o manguito do esfigmomanômetro por três a cinco minutos com uma pressão que ultrapassava em 30 mmHg a pressão sistólica. Após a liberação da compressão, era verificado o diâmetro da luz arterial nos tempos de 30, 60, 90, 120 e 180 segundos em diástole no mesmo local da verificação basal. Para o cálculo da DILA, considerou-se a maior dilatação em porcentagem (Figura 5).

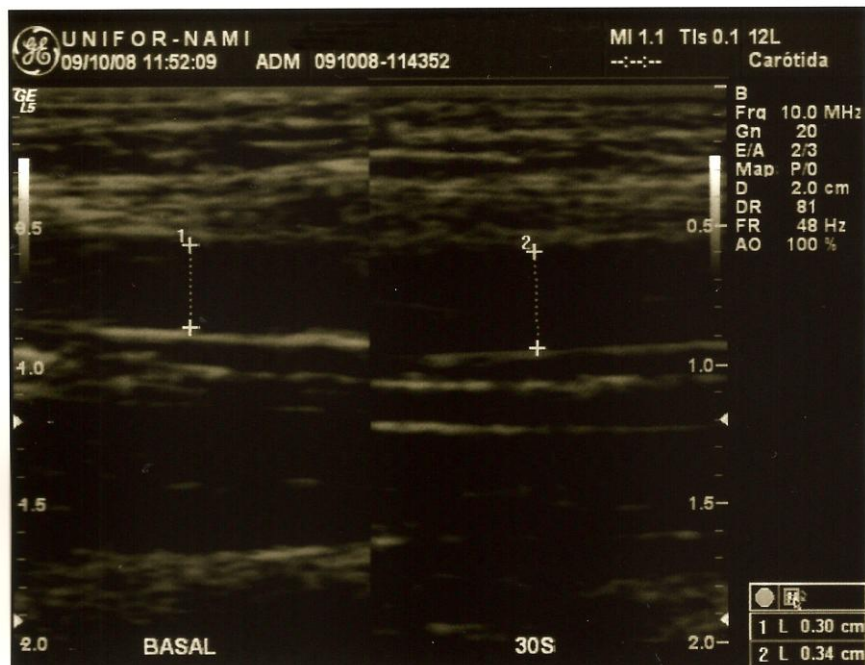


Figura 5 – Imagem ultrassonográfica da artéria braquial basal e após hiperemia reativa.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, que não tinha conhecimento sobre os antecedentes gestacionais da paciente no momento do exame e somente um exame foi realizado em cada paciente.

3.8 Instrumentos para coleta de dados

Os dados foram coletados através da utilização de um formulário padronizado com os dados da avaliação da DILA e posteriormente realizado o levantamento dos prontuários no serviço de arquivo médico da MEAC à procura dos resultados

gestacionais para verificação do desenvolvimento ou ausência de pré-eclâmpsia e sua classificação em leve e grave (Apêndice B).

A responsável pelo preenchimento dos protocolos de pesquisa e digitação dos dados no computador foi a pesquisadora.

Considerou-se pré-eclâmpsia leve, quando houve o aparecimento da pressão arterial maior ou igual a 140 x 90mmHg após 20 semanas de gestação associado à proteinúria (uma cruz em duas verificações ou duas cruzes em uma verificação de amostra isolada ou 300mg/dia em avaliação de 24h). A classificação de pré-eclâmpsia grave foi dada quando houve presença de pelo menos um dos critérios: (1) PA igual ou maior do que 160 x 110mmHg , (2) proteinúria de três cruzes (+) ou mais no labstix ou dois gramas em amostra de 24 horas, (3) sinais clínicos de iminência de eclampsia; (4) oligúria; (5) creatinina maior do que 1,2 g/dl, (6) alterações laboratoriais da síndrome HELLP e (7) convulsões e/ou coma.

3.9 Aspectos éticos

O estudo seguiu os preceitos éticos de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo ao estabelecido na da Declaração de Helsinque (1964), emendada em Hong Kong (1989) e segue os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saude (1996), Resolução 196/96. Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da MEAC – UFC (Anexo A), sem restrições.

3.10 Cálculo do tamanho amostral

Não há informação definida da prevalência de disfunção endotelial na pré-eclâmpsia, podendo chegar até 100% em algumas pequenas casuísticas. Estimou-se para cálculo do tamanho amostral uma prevalência de aproximadamente 25% (prevalência encontrada na análise inicial com 54 pacientes) no grupo das pré-eclâmpsia e de 5% no grupo-controle. Para um erro alfa de 5% e um erro beta de 20% encontrou-se um “n” de 46 pacientes (POCOCK, 1983).

3.11 Análise Estatística

O Departamento de Estatística e Matemática Aplicada da UFC, realizou a análise estatística com o auxílio do programa SPSS 13.0 (SPSS Co, Chicago, IL, USA), um *software* aplicativo do tipo científico para entrada e análise de informações. Os seguintes testes estatísticos foram utilizados:

Teste de Shapiro-Wilk

Teste de Levene

Teste de Kruskal Wallis

Teste T- Students

Teste de Mann- Whitney

ANOVA (Análise de Variância)

Teste Exato de Fisher

Para as variáveis quantitativas foi realizado o teste de Normalidade da Distribuição, através do teste de Shapiro Wilk e a igualdade de variância pelo teste de Levene.

A comparação da média entre duas populações foi realizado através do teste T-Student para variáveis com distribuição normal ou pelo teste Mann-Whitney, quando as variáveis não têm distribuição normal.

Para comparação das médias de três populações, foi empregado a análise de variância (ANOVA), para as variáveis com distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis foi usado, quando a distribuição não foi normal. Considerou-se $p < 0,05$ estatisticamente significativa.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DESCRITIVOS

A média de idade, no dia do parto, foi de 16,2 ($\pm 1,34$ anos), variando de 13 a 18 anos. Mais de 70% delas se encontravam na faixa etária de 16 a 18 anos, considerada adolescência tardia (Tabela 1). Todas tiveram parto na MEAC. Sessenta e oito (68,7%) realizaram o pré-natal no Serviço de Adolescente da MEAC.

O índice de massa corporal, obtido no início do pré-natal até o primeiro mês de gestação, foi avaliado em 60 (60,6%) pacientes. O valor obtido variou de 16,8 a 38,4, com média de 23,3 ($\pm 4,4$) Kg/m². Dezenove (31,7%) foram avaliados como sobrepeso ou obesas e 41 (68,3%) apresentaram IMC normal ou baixo (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição percentual segundo a idade da paciente no dia do parto

Idade (anos)	N	%	% acumulada
13	3	3,0	3,0
14	8	8,1	11,1
15	18	18,2	29,3
16	24	24,2	53,5
17	26	26,3	79,8
18	20	20,2	100,0
Total	99	100,0	-

Tabela 2 – Distribuição percentual segundo o índice de massa corporal até 12 semanas

IMC	N	% Total	% válida
Baixo Peso	8	8,1	13,3
Normal	33	33,3	55,0
Sobrepeso	14	14,1	23,3
Obeso	5	5,1	8,4
Total avaliado	60	60,6	100,0
Não avaliado	39	39,4	
Total	99	100,0	

Vinte e três (22,5%) pacientes apresentaram pré-eclâmpsia. Destas, 11 eram pré-eclâmpsia leve e 12 pré-eclâmpsia grave. Houve um caso de eclâmpsia. Nenhum caso de síndrome HELLP foi registrado.

A idade gestacional média no parto foi de 38,9 (\pm 3) semanas. Variou de 34,6 a 41,1 semanas. O parto ocorreu via vaginal em 64 (64,6%) e via abdominal em 35 (35,4%) casos. As principais indicações de cesárea referidas foram: pré-eclâmpsia - 13 (34,2%), desproporção cefalo pélvica - oito (21,1%), sofrimento fetal - sete (18,4%), gestação prolongada - cinco (13,2%), rotura prematura de membranas - quatro (10,5%) e apresentação anômala, três (7,9%) - duas apresentações córmicas e uma apresentação pélvica. Algumas pacientes apresentaram mais de uma indicação.

Houve um óbito fetal em uma paciente com pré-eclâmpsia grave. O peso ao nascer teve média de 3,204 gramas; variando de 1,860 a 4,290 g. Houve um RN (1%) considerado PIG e quatro GIG (4%). Noventa e quatro RN foram considerados AIG. O RN PIG ocorreu em gestação com pré-eclâmpsia grave. Excluindo o feto morto, o Índice de Apgar de primeiro minuto variou de 2 a 9 e no quinto minuto de 2

a 10. Nove (9,1%) RN apresentaram Apgar < 7 no primeiro minuto e dois apresentaram Apgar <7 (2%) no quinto minuto.

A pressão arterial, verificada no dia da avaliação do DILA, após repouso de cinco a dez minutos, mostrou: PAS média de 110,0 (\pm 8,2) mmHg, variando de 90 a 130 mmHg e PAD média de 71,3 (\pm 7,2) mmHg, variando de 60 a 80 mmHg.

A DILA teve média de 16,1 (\pm 7,9) %. Os valores mínimos e máximos encontrados foram 2,7% e 37,5%, respectivamente. Houve 24 (24,2%) pacientes com DILA \leq 10% (oito deles com DILA < 5% e 16 entre 5 e 10%); ou seja, quando se considera o ponto de corte de Celermajer *et al.* (1992), encontrou-se disfunção endotelial, avaliada pela DILA, em 24,2% das adolescentes primíparas. Quando se considera o ponto de corte de 5%, a frequência de disfunção endotelial foi de 8,1% (Tabela 3). A média, mediana e valores mínimos e máximos do diâmetro da luz da artéria braquial estão descritos na tabela 4. A medida do diâmetro da luz da artéria braquial basal (antes da compressão) apresentou média de 2,89 (\pm 0,4), variando de 2,1 a 3,8 mm. Após 30 segundos de liberação da compressão (três a cinco minutos) apresentou média de 3,06 (\pm 0,4), variando de 2,2 a 3,9 mm. Após 60 segundos de liberação, média de 3,25 (\pm 0,4), variando de 2,3 a 4,4 mm. Após 90 segundos, média de 3,29 (\pm 0,4), variando de 2,3 a 4,5 mm. Após 120 segundos, média de 3,28 (\pm 0,4), variando de 2,2 a 4,2 mm. Após 180 segundos, média de 3,22 (\pm 0,4), variando de 2,1 a 4,2 mm. A maior medida da luz arterial, maior grau de dilatação após liberação da compressão, foi verificada aos 90 segundos (Tabela 4).

Tabela 3 – Distribuição das pacientes segundo o grau de dilatação da artéria braquial após hiperemia reativa (DILA)

DILA %	n	%
< 5%	8	8,1
5% a 10%	16	16,2
> 10%	75	75,7
Total	99	100,0

Tabela 4 – Média, mediana e valores mínimos e máximos do diâmetro da luz da artéria braquial: basal e após 30, 60, 90, 120 e 180 segundos da liberação da compressão

Diâmetro da luz da Artéria Braquial (mm)					
Tempo	Media	Dp	Mínimo	Mediana	Máximo
Basal	2,89	0,4	2,1	2,9	3,8
Após 30 s	3,06	0,4	2,2	3,1	3,9
Após 60 s	3,25	0,4	2,3	3,3	4,4
Após 90 s	3,29	0,4	2,3	3,3	4,5
Após 120 s	3,28	0,4	2,2	3,3	4,2
Após 180 s	3,22	0,4	2,1	3,3	4,2

Dp: desvio-padrão

Das 23 pacientes com PE, oito (34,8%) apresentaram DILA \leq 10% e 15 (65,2%) DILA > 10% (Tabela 5). Dentre elas duas pertenciam ao grupo da PE leve (02/11 = 18,2%) e seis da PE grave (06/12 = 50%).

Tabela 5 – Distribuição das pacientes segundo o grau de dilatação da artéria braquial após hiperemia reativa (DILA) e antecedentes de pré-eclâmpsia

DILA	Pré-eclâmpsia				Total	
	Sim		Não		N	%
	N	%	N	%		
\leq 10%	8	34,8%	16	21,1%	24	24,3%
> 10%	15	65,2%	60	78,9%	75	75,7%
TOTAL	23	100%	76	100%	99	100,0%

4.2 Comparação das pacientes pelo desenvolvimento de pré-eclâmpsia e sua classificação (leve ou grave)

Comparou-se, inicialmente, os casos em três grupos: sem antecedente de pré-eclâmpsia (n = 76), pré-eclâmpsia leve (n = 11) e pré-eclâmpsia grave (n = 12), quanto aos fatores idade, IMC (início do pre-natal), intervalo entre o parto e avaliação(em meses), pressão arterial sistólica e diastólica, idade gestacional no parto e a avaliação pelo DILA, obtendo-se os diâmetros da luz arterial em todos os momentos previstos da avaliação. Realizou-se a comparação entre os grupos por meio da ANOVA (análise de variância) para as variáveis cuja distribuição foi normal e o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis cuja distribuição não foi normal (Tabela 6 e 7).

Tabela 6 – Comparação entre as pacientes com antecedente ou não de pré-eclâmpsia e sua classificação (leve ou grave) pela idade, IMC, intervalo entre o parto e a avaliação, pressão arterial e idade gestacional no parto.

Variáveis	DIAGNÓSTICO PRÉVIO			p
	Sem PE (M ± DP)	PE Leve (M ± DP)	PE Grave (M ± DP)	
Idade (anos)	16,30 (±1,33)	15,91(±1,30)	16,08(±1,56)	0,615
IMC (kg/m²)	22,76(±4,39)	26,14(±4,95)	24,35(±3,08)	0,090
Intervalo (meses)	6,76(±2,13)	6,15(±2,36)	6,68(±1,58)	0,497
P.A.Sistólica (mmHg)	108,82(±7,65)	117,27(±7,86)	110,83(±9,00)	0,005
P.A.Diastólica (mmHg)	70,33(±7,23)	73,64(±6,74)	73,33(±6,51)	0,181
IG no parto (sem)	39,22(±1,54)	38,18(±1,57)	38,24(±1,98)	0,025

PE: Pré-eclâmpsia; M: média; DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; Intervalo: intervalo entre o parto e a avaliação; PA: pressão arterial; IG: idade gestacional.

Tabela 7 – Comparação entre as pacientes com antecedente ou não de pré-eclâmpsia e sua classificação (leve ou grave) pela DILA

Variáveis	DIAGNÓSTICO PRÉVIO			P
	Sem PE (M ± DP)	PE Leve (M ± DP)	PE Grave (M ± DP)	
Art.Braquial Basal (mm)	2,88 (±0,40)	2,79(±0,29)	3,07(±0,40)	0,211
Art.Braquial 30s (mm)	3,07(±0,39)	2,93(±0,34)	3,13(±0,46)	0,444
Art.Braquial 60s (mm)	3,25(±0,40)	3,18(±0,31)	3,31(±0,45)	0,744
Art.Braquial 90s (mm)	3,29(±0,40)	3,19(±0,32)	3,33(±0,46)	0,664
Art.Braquial 120s (mm)	3,29(±0,39)	3,16(±0,28)	3,37(±0,50)	0,425
Art.Braquial 180s (mm)	3,22(±0,40)	3,14(±0,29)	3,32(±0,51)	0,561
DILA (%)	16,77(±7,99)	16,54(±5,91)	11,39(±7,43)	0,085

PE: pré-eclâmpsia; M: média; DP: desvio-padrão; Art.: artéria; DILA: dilatação fluxo mediada.

Pelas tabelas acima, encontrou-se diferença significativa apenas para a variável PAS, $p=0,005$. Comparou-se então duas a duas, o antecedente de PE e sua classificação, notando-se diferença significativa entre o grupo de pacientes com PE leve e sem PE, $p=0,003$. Não houve diferença entre antecedente de PE grave e gestação normotensa ($p = 0,686$) ou entre PE leve e PE grave($p=0,126$).

4.3 Comparação das pacientes pelo antecedente de pré-eclâmpsia ou gestação normotensa

Posteriormente, realizou-se a comparação somente entre os dois grupos: antecedente de PE ($n = 23$) e gestação normotensa ($N = 76$) por meio do teste T-Student, para as variáveis cuja distribuição foi normal e o Teste de Mann-Whitney para as variáveis cuja distribuição não foi normal. Observou-se diferença estatística

entre os grupos para a pressão arterial sistólica ($p = 0,008$), IMC ($p = 0,031$) e idade gestacional no parto ($p = 0,007$) (Tabela 8 e 9).

Tabela 8– Comparação entre as pacientes com antecedente de gestação normotensa ou pré-eclâmptica pela idade, IMC, intervalo entre o parto e a avaliação, pressão arterial sistólica e diastólica e a idade gestacional no parto

DIAGNÓSTICO PRÉVIO			
Variáveis	Sem PE (M ± DP)	Com PE (M ± DP)	p
Idade (anos)	16,30 (±1,33)	16,00(±1,41)	0,387
IMC (kg/m²)	22,76(±4,39)	25,30(±4,14)	0,031
Intervalo (meses)	6,76(±2,13)	6,43(±1,96)	0,332
P.A.Sistólica (mmHg)	108,82(±7,65)	113,91(±8,91)	0,008
P.A.Diastólica (mmHg)	70,33(±7,23)	73,48(±6,47)	0,065
IG no parto (sem)	39,22(±1,54)	38,21(±1,76)	0,007

PE: pré-eclâmpsia; M: média; DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; Intervalo: intervalo entre o parto e a avaliação PA: pressão arterial; IG: idade gestacional

Tabela 9 – Comparação entre as pacientes com antecedente de gestação normotensa ou pré-eclâmptica pela DILA

DIAGNÓSTICO PRÉVIO			
Variáveis	Sem PE (M ± DP)	Com PE (M ± DP)	p
Art.Braquial Basal (mm)	2,88 (±0,40)	2,94(±0,40)	0,548
Art.Braquial 30s (mm)	3,07(±0,39)	3,03(±0,41)	0,684
Art.Braquial 60s (mm)	3,25(±0,40)	3,25(±0,38)	0,974
Art.Braquial 90s (mm)	3,29(±0,40)	3,27(±0,40)	0,767
Art.Braquial 120s (mm)	3,29(±0,39)	3,27(±0,41)	0,818
Art.Braquial 180s (mm)	3,22(±0,40)	3,23(±0,42)	0,922
DILA (%)	16,77(±7,98)	13,85(±7,10)	0,119

PE: pré-eclâmpsia; M: média; DP: desvio-padrão; Art.: Artéria; DILA: dilatação fluxo mediada.

Construiu-se curva com a comparação da evolução dos diâmetros da artéria braquial antes e após a compressão entre as pacientes com antecedente de PE ou não (Figura 6).

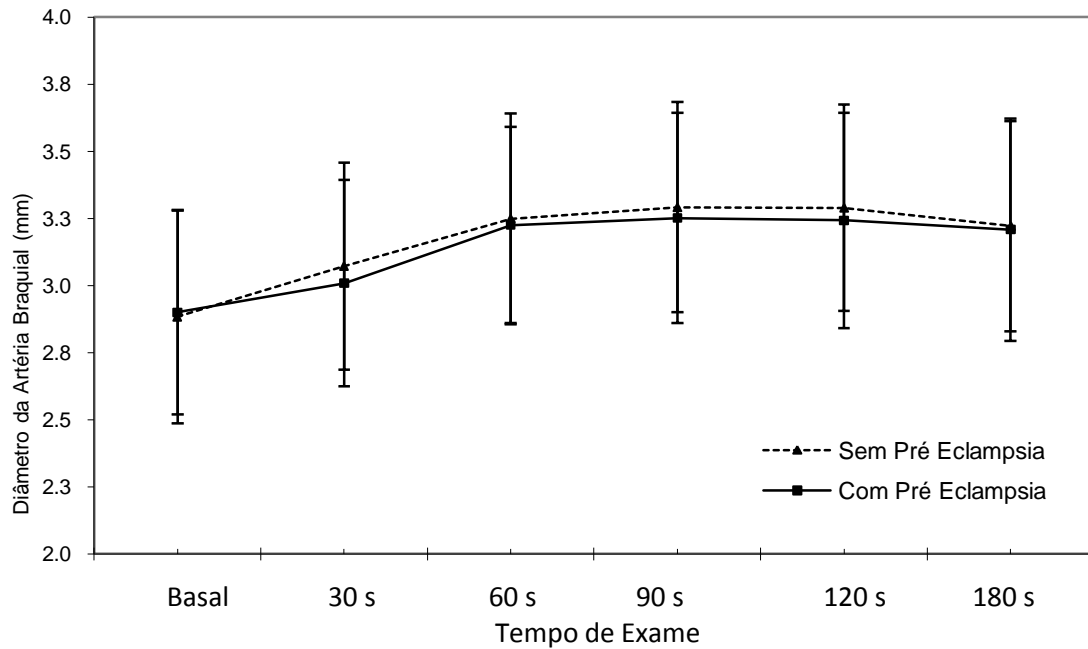


Figura 6 – Demonstração da evolução da dilatação do diâmetro da artéria braquial basal e após liberação da compressão em adolescentes primíparas, com antecedente de PE ou gestação normotensa.

5 DISCUSSÃO

A relação pré-eclâmpsia e disfunção endotelial está bem estabelecida na atualidade, por conseguinte é compreensível inúmeros estudos tentando mostrar a eficácia da DILA como preditor ou fator correlacionado à mesma, trazendo importante contribuição, pois pode ser obtido por técnica não invasiva (ultrassonografia), facilmente reproduzível.

A PE é uma síndrome cujos sintomas e sinais regredem precocemente pós-parto. Na tentativa de estabelecer se a lesão endotelial persiste ou não a longo prazo e se está associada a fatores metabólicos e inflamatórios também depois do parto, alguns estudos foram realizados no puerpério e constataram a persistência da lesão até três anos pós-parto em mulheres com PE e eclampsia, mais do que entre mulheres com hipertensão arterial sistêmica ou gestações normotensas prévias (CHAMBERS *et al.*, 2001; AGATISA *et al.*, 2004; HAMAD *et al.*, 2007). Kuscu *et al.* (2003) não verificaram a persistência da disfunção endotelial no período pós-parto. As alterações observadas na DILA em pacientes com pré-eclâmpsia durante a gestação e duas semanas após o parto desapareceram na 6ª. semana de puerpério.

Nenhum dos estudos realizados na gestação e/ou no puerpério avaliaram exclusivamente pacientes adolescentes. Portanto, ainda não está claro se a relação disfunção endotelial e pré-eclâmpsia é tão óbvia quanto nos outros grupos populacionais, ou se ocorre a persistência da disfunção endotelial em adolescentes que desenvolveram pré-eclâmpsia. Ambas as situações são de extrema importância; ou seja, deve-se tentar, através de ensaios clínicos bem desenhados, estabelecer ou comprovar a importância da disfunção endotelial como fator de risco para pré-eclâmpsia em adolescentes e verificar se ocorre a persistência da anormalidade após o parto. Porque a adolescência é um dos principais grupos de risco para pré-eclâmpsia, principalmente em nosso meio onde ainda se encontram taxas de aproximadamente 25% de adolescentes no total de partos no Brasil; contribuindo, inclusive, com cifras consideráveis nas estatísticas de mortalidade materna. (CARVALHO, 2002)

A morbidade das pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia e/ou que são portadoras de disfunção endotelial é outro campo importante de atuação da

Medicina. Aqui são observados aumentos nas taxas de doenças crônicas. Estudos epidemiológicos sugerem que mulheres com história de PE, têm risco aumentado para hipertensão arterial, infarto do miocárdio e doença cardiovascular (HAMAD *et al.*, 2007).

Arnadottir *et al.* (2005), descobriram que o risco relativo de morte por doença cardíaca isquêmica foi significativamente maior em mulheres com PE e eclampsia do que entre mulheres com hipertensão arterial sistêmica somente ou com antecedente de gestação normotensa. Considerando como foco a paciente adolescente, isto se torna ainda mais preocupante, pois muitos anos na expectativa de vida ainda se passarão e pode-se perder, em força de trabalho por doenças crônicas precocemente, onerando os serviços de saúde.

O presente estudo foi realizado somente com adolescentes primíparas, com média de seis meses pós-parto no momento da avaliação da DILA. Vinte e três pacientes (23,2%) apresentavam antecedentes de PE e 24 (24,2%) apresentaram $DILA \leq 10\%$. Em pacientes com disfunção endotelial, a DILA está diminuída e em muitos casos pode até haver vasoconstrição. Ainda não há consenso na literatura quanto ao ponto de corte para que a dilatação após deflação do manguito seja considerado endotélio disfuncional. Os valores da DILA abaixo de 10% para homens e de 15% para mulheres apresentam alta sensibilidade para identificação de doença arterial coronariana, segundo Meirelles *et al.* (2007).

Gomez-Cerezo *et al.* (2002) consideram uma função endotelial deficiente quando a DILA for menor ou igual a 5%, considerando a medida 60 segundos após a oclusão de quatro minutos. Eles relataram valor preditivo negativo de 100% para PE.

Faulex *et al.* (2003) relataram que artérias saudáveis mostram DILA variando entre 5 e 15%. Em nosso estudo considerou-se $DILA \leq 10\%$ como disfunção endotelial e $DILA > 10\%$ como função endotelial normal, seguindo os critérios de Celermajer *et al.*, 1992.

A DILA é um indicador de função endotelial, que pode ser afetada por condições crônicas como obesidade, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial, assim como agudamente, por privação de sono, estresse mental, modificações hormonais, exercício físico, ciclo menstrual e alimentação. As modificações da reatividade vascular desencadeadas por todas essas condições são

passíveis de observação pela DILA, assim como afetam sua confiabilidade. A confiabilidade da DILA parece estar sujeita também às interferências relacionadas ao procedimento, tais como o local do posicionamento do manguito, o tempo de oclusão, a resolução do transdutor, a experiência do ultrassonografista e a variabilidade interobservador (MEIRELLES *et al.*, 2007). No presente estudo foram excluídas as pacientes tabagistas e com diabetes ou hipercolesterolemia. Todas as avaliações foram realizadas por um só examinador, seguindo protocolo de coleta padronizado, na tentativa de diminuir as variações interobservador.

Também não há padronização no tempo de coleta dos dados para que seja considerado o percentual da dilatação e conseqüentemente, a DILA. Alguns estudos fizeram uma medida apenas, um minuto após a deflação do manguito, enquanto outros o fizeram em 30 e 90 segundos; e outros até mais (MEIRELLES *et al.*, 2007).

O protocolo de coleta deste estudo incluía verificações aos 30, 60, 90, 120 e 180 segundos após a deflação. Considerou-se, para cálculo da DILA, a maior dilatação observada. O tempo de dilatação máxima após a hiperemia reativa encontrada foi aos 90 s (Tabela 4).

Inicialmente as pacientes foram divididas em três grupos (gestação normotensa, PE leve e PE grave). Apesar do achado de disfunção endotelial ter sido mais frequente nas pacientes com pré-eclâmpsia (Tabela 3), em particular no grupo da pré-eclâmpsia grave, não houve diferença estatística entre os grupos quanto à presença de disfunção endotelial ou quanto ao diâmetro da luz da artéria braquial em qualquer momento da avaliação. O valor médio da DILA encontrado para o grupo com antecedente de PE grave (11,39%) foi inferior aos dos grupos da gestação normotensa (16,77%) e da PE leve (16,54%). No entanto, não houve, novamente, diferença estatística. Pode-se considerar tendência à diferença estatística para a DILA ($p = 0,085$).

Os valores da luz arterial são semelhantes aos encontrados por Yoshida *et al.* (1998) e Yamamoto *et al.* (2005). No entanto, os valores da DILA são superiores aos encontrados por esses autores na gestação e também superiores aos achados de Chambers *et al.* (2001) no pós-parto remoto. Nenhum desses estudos foi realizado exclusivamente em adolescentes. Não se dispõe de dados para comparar com

outros estudos em pacientes tão jovens. Há uma possibilidade de, a dilatação da artéria braquial, e conseqüentemente, a DILA, ser maior em pacientes mais jovens.

Outro estudo com pacientes no puerpério foi realizado por Kuscu *et al.*, (2003) com 26 pacientes, sendo 15 com PE e 11 grávidas normotensas, com a mesma idade gestacional. Eles repetiram o teste duas e seis semanas pós-parto. O teste também foi feito segundo a técnica de Celermajer *et al.* (1992). Todas as pacientes com pré-eclâmpsia tiveram DILA abaixo de 10%. Nesse estudo, no entanto, os níveis da DILA voltaram aos valores normais na 6ª semana pós-parto, mostrando que a função endotelial retornou ao normal no fim do puerpério, ou seja, as pacientes recuperaram a habilidade de dilatar suas artérias após a hipóxia causada pelo *shear stress*.

No nosso estudo, em média seis meses pós-parto, encontrou-se DILA $\leq 10\%$ em 34,8% das pacientes com antecedentes de PE, e nas gestações previamente normotensas, o estudo mostrou 21,1% de DILA anormal (Tabela 5). Estas pacientes não foram avaliadas durante a gestação, somente no puerpério. Esses grupos mostraram-se diferentes quanto à pressão arterial sistólica avaliada no momento da verificação da DILA, com o grupo de pré-eclâmpsia leve, apresentando PAS maior do que no grupo da gestação normotensa e semelhante ao grupo da pré-eclâmpsia grave. O IMC (avaliado no início da gestação) também mostrou tendência à diferença estatística, entre os três grupos (Tabela 6) e diferença estatística quando comparados somente dois grupos (gestação prévia normotensa e pré-eclâmpsia) (Tabela 8). A pressão arterial verificada no pré-natal não foi comparada estatisticamente entre os grupos nesse estudo.

Pode-se supor que adolescentes com IMC e/ou PAS basal elevados teriam risco maior de desenvolver PE. Dados semelhantes já foram descritos há mais de dez anos por Sibai *et al.* (1997), que avaliaram 4.589 mulheres grávidas nulíparas em cinco centros médicos diferentes (630 tinham idade < 17 anos de idade). Houve desenvolvimento de PE em 7,6% delas (7,3% naquelas com menos de 17 anos e 7,6% nas de 17 a 24 anos) Os fatores de risco encontrados para PE foram: IMC, PAS e PAD elevados. Eles referem que o IMC aumentado, especialmente no 2º trimestre, é forte preditor de PE com aumento da incidência em 12,6% entre mulheres com IMC >34 kg/m². Fato este consistente com outros estudos que referem o aumento da incidência de pré-eclâmpsia em mulheres nulíparas obesas.

Naquela época, Sibai *et al.*(1997) já sugeriam que esses fatores de risco acrescentariam dados na compreensão das características fisiopatológicas dessa síndrome (PE).

A prevalência de PE encontrada (23,2%) foi bem acima da referida por eles. Essa prevalência, bastante elevada, pode ser justificada pelo fato de a MEAC ser centro de referência para gestação de alto risco.

A associação PE-disfunção endotelial já se encontra bem estabelecida na literatura; no entanto, esse é o primeiro estudo onde se avaliou DILA exclusivamente em adolescentes e não se conseguiu estabelecer a associação clara entre as duas situações. Levanta-se, portanto, a hipótese de que a PE na adolescência possa, talvez, ter mecanismo fisiopatológico diferente das não-adolescentes; justificando, em parte, a ausência de benefícios do ácido acetilsalicílico (AAS) em nulíparas (SIBAI, 1998; SUBTIL *et al.*, 2003). Recentemente, metanálise comprovou o benefício do AAS (iniciado antes da 16ª. semana de idade gestacional) em gestações com alterações do Doppler da artéria uterina (BUJOLD *et al.*, 2009).

São necessários outros estudos, de maior casuística e prospectivos, bem desenhados, para checar a presença ou ausência do fator de risco disfunção endotelial na população de adolescentes grávidas, acompanhar prospectivamente (coorte) adolescentes com DILA anormal, verificar a associação de disfunção endotelial com anormalidades no Doppler da artéria uterina e/ou testar novamente o AAS na prevenção da PE agora com a DILA como critério de inclusão (ou de diferenciação entre grupos). Compreende-se, então, que há um vasto campo a ser explorado sobre esse assunto.

6 CONCLUSÕES

- A prevalência de disfunção endotelial avaliada pela DILA em adolescentes primíparas foi de 24,2%, (em gestações prévias normotensas 21,1%, e em antecedentes de PE 34,8%, sendo PE leve 18,2% e PE grave 50%) (TABELA 5).
- Não houve diferença estatística na DILA nas pacientes com antecedentes de gestação normotensa, pré-eclâmpsia leve e pré-eclâmpsia grave. Houve tendência à diferença ($p = 0,085$).
- As pacientes com antecedentes de PE apresentaram IMC (início do pré-natal) e pressão arterial sistólica (no pós-parto), mais elevados. Houve uma tendência no grupo que desenvolveu PE de apresentar pressão arterial diastólica mais elevada no pós-parto.

REFERÊNCIAS

ANUMBA, D. O. C.; ROBSON, S. C.; BOYS, R. J.; FORO, G. A. Nitric oxide activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 277, n. 1pt1, p.H848-854, 1999.

AGATISA, P. K.; NESS, R. B.; ROBERTS, J. M.; COSTANTINO, J. P.; KULLER, L. H.; MCLAUGHLIN, M. K. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 286, n. 4, p.1389-1393, 2004.

ARNADOTTIR GA.; GEIRRSOON RT.; ARNGRIMSSON R.; JONSDOTTIR L S.; OLAFSSON O. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 112, p. 286-292, 2005.

BAHIA, L.; DE AGUIAR, L. G.; VILLELA, N. R.; BOTTINO, D.; BOUSKELA, E. The endothelium in the metabolic syndrome. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 50, n. 2, p. 291-303, Apr. 2006.

BDOLAH, Y.; KARUMANCHI, S. A.; SACHS, B. P. Recent advances in understanding of preeclampsia. **Croat. Med. J.**, v. 46, n. 5, p. 728-736, Oct. 2005.

BUJOLD, E.; MORENCY, A.M.; ROBERGE, S.; LACASSE, Y.; FOREST, J.C.; GIGUÈRE, Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: A systematic review and meta-analysis. **J. Obstet. Gynaecol. Can.**, v. 31, n. 9, p. 818-826, 2009.

CAPURRO, H.; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J. Pediatr.**, v. 93, n. 1, p. 120-122, 1978.

CARVALHO, R. C. M. **Fatores preditivos de hipertensão gestacional: pré-natal, MAPA e da microalbuminúria em adolescentes primíparas.** 2002. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2002.

CELERMAJER, D. S.; SORENSEN, K. E.; GOOCH, V. M.; SPIEGELHALTER, D. J.; MILLER, O. I.; SULLIVAN, I. D.; LLOYD, J. K.; DEANFIELD, J. E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, n. 8828, p. 1111-1115, Nov. 1992.

CHAIWORAPONGSA, T.; ROMERO, R.; ESPINOZA, J.; BUJOLD, E.; MEE KIM, Y.; GONÇALVES, L. F.; GOMEZ, R.; EDWIN, S. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 190, n. 6, p. 1541-1550, June 2004.

CHAMBERS, J. C.; FUSI, L.; MALIK, I. S.; HASKARD, D. O.; DE SWIET, M.; KOONER, J. S. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. **JAMA**, v. 285, n. 12, p. 1607-1612, Mar. 2001.

COCKELL, A. P.; POSTON, L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. **Hypertension**, v. 30, n. 2, Pt. 1, p. 247-251, Aug. 1997.

CORRETTI, M. C.; ANDERSON, T. J.; BENJAMIN, E. J.; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F.; CREAGER, M. A.; DEAN FIELD, J.; DREXLER, H.; GERARD-HERMAN, M.; HERRINGTON, D.; VALLANCE, P.; VITA, J.; VOGEL, R. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of International Brachial Artery Reactivity Task Force. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 39, p. 257-265, 2002.

CUNNINGHAM, F. G.; MACDONALD, P. C.; GANT, N. F.; LEVENO, K. J.; GILSTRAP, L. C.; HANKINS, G. D. V.; CLARK, S. L. Distúrbios hipertensivos na gravidez. *In: _____*. **Williams obstetrícia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. seção 10, cap. 31, p. 607-652

ESPER, R. J.; NORDABY, R. A.; VILARIÑO, J. O.; PARAGANO, A.; CACHARRÓN, J. L.; MACHADO, R. A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 5, p.4, 2006.

FAULEX, M. D.; WRIGHT, A. T.; HEIT BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. **Am. Heart J.**, v.145, p.943-951, 2003.

GÓMEZ-CEREZO, J.; BLANCO, J. J. R.; GARCÍA, I. S.; ANAYA, P. M.; RAYA, P. G.; VÁSQUEZ-MUÑOZ, E.; HERNANDEZ, F. J. B. Noninvasive Study of Endothelial Function in White Coat. **Hypertension**, v. 40, p.304-309, 2002.

HAMAD, R. R.; ERIKSSON, M. J.; SILVEIRA, A.; HAMSTEN, A.; BREMME, K. Decreased flow-mediated dilation is present 1 year after a pre-eclamptic pregnancy. **J. Hypertension**, v. 25, n. 11, p.2301-2307, 2007.

KUSCU, N. K.; KURHAN, Z.; YILDIRIM, Y.; TAVLI, T.; KOYUNCU, F. Detection of endothelial dysfunction in preeclamptic patients by using color Doppler sonography. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 268, n. 2, p. 113-116, June 2003.

LAM, C.; LIM, K. H.; KARUMANCHI, S. A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. **Hypertension**, v. 46, n. 5, p. 1077-1085, Nov. 2005.

LEVINE, R. J.; MAYNARD, S. E.; QIAN, C.; LIM, K. H.; ENGLAND, L. J.; YU, K. F.; SCHISTERMAN, E. F.; THADHANI, R.; SACHS, B. P.; EPSTEIN, F. H.; SIBAI, B. M.; SUKHATME, V. P.; KARUMANCHI, S. A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n. 7, p. 672-683, Feb. 2004.

MAYNARD, S. E.; MIN, J. Y.; MERCHAN, J.; LIM, K. H.; LI, J.; MONDAL, S.; LIBERMANN, T. A.; MORGAN, J. P.; SELLKE, F. W.; STILLMAN, I. E.; EPSTEIN, F. H.; SUKHATME, V. P.; KARUMANCHI, S. A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 5, p. 649-658, Mar. 2003.

MEIRELLES, C. M.; LEITE, S. P.; MONTENEGRO, C. A.; GOMES, P. S. Reliability of brachial artery flow-mediated dilatation measurement using ultrasound. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 89, n. 3, p.160-183, Sept. 2007.

MUY-RIVERA, M.; VADACHKORIA, S.; WOELK, G. B.; QIU, C.; MAHOMED, K.; WILLIAMS, M. A. Maternal plasma VEGF, sVEGF-R1, and PIGF concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. **Physiol. Res.**, v. 54, n. 6, p. 611-622, 2005.

O'SHAUGHNESSY, K. M. O.; FU, B.; FERRARO, F.; LEWIS, I.; DOWNING, S.; MORRIS, N. H. Factor V leiden thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an east anglian preeclampsia cohort. **Hypertension**, v. 33, n. 6, p.1338-1341, 1999.

PAPAGEORGHIOU, A. T.; YU, C. K. H.; ERASMUS, I. E.; CUCKLE, H. S.; NICOLAIDES, K. H. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. **Int. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 112, n. 6, p.703-709, 2005.

POCOCK, S.J. The size of a clinical trial. In: Pocock, S.J. **Clinical Trials: a practical approach**. Chinchester: John Wiley & Sons; 1983: 123-141.

RAIJMAKERS, M. T. M.; DECHEND, R; POSTON, L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. **Hypertension**, v. 44, n. 4, p.374-380, 2004.

ROBERTS, J. M.; TAYLOR, R. N.; MUSCI, T. J.; RODGERS, G. M.; HUBEL, C. A.; MCLAUGHLIN, M. K. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 161, n. 5, p. 1200, Nov. 1989.

SAVVIDOU, M. D.; VALLANCE, P. J. T.; NICOLAIDES, K. H.; HINGORANI, A. D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and material vascular adaptation to pregnancy. **Hypertension**, v. 38, n. 6, p.1289-1293, 2001.

SIBAI, B. M. Preeclampsia: 3 preemptive tactics. **OBG Management**, v. 17, n. 2, Feb. 2005. Disponível em:<http://www.obgmanagement.com/article_pages.asp?AID=3483&UID=>. Acesso em: 17 Aug. 2009.

SIBAI, B.M.; EWELL, M.; LEVINE, R.J.; KLEBANOFF, M.A.; ESTERLITZ, J.; CATALANO, P.M.; GOLDENBERG, R.L.; JOFFE, G. (CPEP – Calcium for Preeclampsia Prevention). Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 177, n. 5, p. 1003-1010, 1997.

SIBAI, B.M. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 179, n.5, p. 1275-1278, 1998.

SIERRA-LAGUADO, J.; GARCIA, R. G.; LÓPEZ-JARAMILLO, P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v. 93, n. 1, p. 60-61, Apr. 2006.

SUBTIL, D.; GOEUSSE, P.; PUECH, F.; LEQUIEN, P.; BIASQUES, S.; BREART, G.; UZAN, S.; MARQUIS, P. PARMENTIER, D.; CHURLET, A; Essai Regional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. **BJOG**, v. 110, n. 5, p. 475-484, 2003.

SUGIMOTO, H.; HAMANO, Y.; CHARYTAN, D.; COSGROVE, D.; KIERAN, M.; SUDHAKAR, A.; KALLURI, R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 15, p. 12605-12608, Apr. 2003.

TAKATA, M.; NAKATSUKA, M.; 6KUDO, T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. **Obstet. Gynecol.**, v. 100, n. 5, Pt. 1, p. 931-939, Nov. 2002.

US. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. **Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report.** Bethesda, MD, 1998. (NIH Publication n°. 98-4083).

VILLAR, J.; CARROLI, G.; WOJDYLA, D.; ABALOS, E.; GIORDANO, D.; BA'AQEEL, H.; FARNOT, U.; BERGSJØ, P.; BAKKETEIG, L.; LUMBIGANON, P.; CAMPODÓNICO, L.; AL-MAZROU, Y.; LINDHEIMER, M.; KRAMER, M. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 194, n. 4, p. 921-931, Apr. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hypertensive disorders of pregnancy:** report of a WHO/MCH interregional collaborative study. Geneva, 1991.

YAMAMOTO, T.; SUZUKY, Y.; KOJIMA, K.; SUZUMORI, K. Reduced flow-mediated vasodilatation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 192, p. 558-563, 2005.

YOSHIDA, A.; NAKAO, S.; KOBAYASHI, H.; KOBAYASHI, M. Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilation with 30-MHz transducer in pregnant women. **Hypertension**, v. 31, n. 5, p. 1200-1201, May 1998

ZHOU, Y.; DAMSKY, C. H.; FISHER, S. J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? **J. Clin. Invest.**, v. 99, p. 2152-2164, 1997.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisa

O objetivo é comprovar a associação que existe entre disfunção endotelial e antecedente de pré-eclâmpsia através do estudo ultrassonográfico da reatividade da artéria braquial no puerpério em adolescentes.

Você participará submetendo-se a um exame de ultrassom no pós-parto.

É necessário esclarecer que:

- 1 – a sua participação deverá ser livre e espontânea;
- 2 –aparticipar da pesquisa, você não será exposta a nenhum risco;
- 3 – a sua identificação será mantida em segredo;
- 4 – você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de sua assistência;
- 5 – será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa;
- 6 – somente depois de devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa.

Em caso de dúvidas, poderá comunicar-se com a pesquisadora Joana Adalgisa F. M. de Andrade, na MEAC, rua Coronel Nunes de Melo S/N, Rodolfo Teófilo CEP 60430-270 Telefone 4009.8500

O Comitê de Ética em Pesquisa encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone 3366.85.69.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

APENDICE B - Protocolo de Coleta de Dados

1. Identificação

Iniciais:

Prontuário:

Idade:

Data

2. Idade gestacional (na resolução da gestação)

IG (DUM)

DPP(DUM)

IG (US)

DPP(US)

3. Tipo de parto

Espontâneo () induzido () Parto abdominal () indicação ()

4. Último parto _____ meses

5. Níveis pressóricos no internamento/parto. _____

6. Intercorrências

Pré-eclâmpsia

sim () não ()

Eclampsia

sim () não ()

7. Fator de classificação

Leve () Hellp () Grave () Eclampsia ()

8. IMC _____ Kg/m²

9. Exames laboratoriais

Proteinúria () creatinina () Labstix ()

Data __/__/____

10. Reatividade da artéria braquial

Basal

90 s

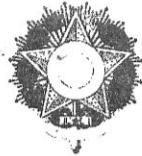
30 s

120 s

60 s

180 s

ANEXO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
MATERNIDADE-ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND
 Rua Coronel Nunes de Melo, S/Nº - Rodolfo Teófilo - C.G.C. 07.206.048/0001-08
 GERAL: (0XX85) 4009.8500 - Fax: (0XX85) 4009.8521 - E-mail: meac@meac.ufc.br
 CEP: 60.430-270 - Fortaleza - Ceará - Brasil

OFÍCIO CEP/MEAC Nº 069/08

Fortaleza, 11 de junho de 2008.

Protocolo nº 18/08

Pesquisadora responsável: Joana Adalgisa Furtado Magalhães de Andrade

Deptº/Serviço: Departamento Materno-Infantil - Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará

Título do Projeto: Correlação da disfunção endotelial através da reatividade da artéria braquial com o antecedente da pré-eclâmpsia em adolescentes.

Levamos ao conhecimento de V. S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand – CEP/MEAC/UFC, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional da Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e complementarem, aprovou o projeto supracitado, na reunião de 09 de abril de 2008. \

A Pesquisadora deverá comparecer ao NESAR para a confecção dos crachás munido desse documento.

Atenciosamente,

Dr. Sérgio Augusto de Tabosa Quesado
Coordenador do CEP-MEAC/UFC

Dr. Sérgio Augusto Quesado
 Coordenador do Comitê
 de Ética em Pesquisa
 CEP/MEAC/UFC