



B0127690
U618.9201 N712d 2007 ex.1

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

FACULDADE DE MEDICINA

Gabriela Paiva Nogueira

Dosagem da proteína C reativa em
gestantes com pré-eclâmpsia

São Paulo

2007

Gabriela Paiva Nogueira

**Dosagem da proteína C reativa em
gestantes com pré-eclampsia**

Tese apresentada à Universidade de Santo Amaro
(UNISA) para obtenção do Título de Mestre em
Saúde Materno-Infantil.

Orientador: Prof. Dr. João Carlos Mantese.

Coordenadora: Prof. Dra. Dirce Maria Sigulem

São Paulo

2007

**Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Dr. Milton Soldani Afonso – Campus I**

N712d

Nogueira, Gabriela Paiva

Dosagem da proteína C reativa em gestantes com pré-eclampsia / Gabriela Paiva Nogueira. Orientação do Prof. Dr. João Carlos Mantese. – São Paulo : 2007.
79p.

Dissertação (Mestrado). Área de Concentração em Saúde Materno Infantil. Faculdade de Medicina. Universidade de Santo Amaro.

1. Proteína C reativa 2. Pré-eclampsia 3. Gestação I.
Título

**“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende”
(Leonardo Da Vinci)**

Dedico este trabalho às mulheres que me proporcionaram desenvolver o estudo ora exposto.

Mulheres, que levam esperança e expectativa de dias melhores para elas e os filhos gerados.

A elas, o meu respeito e admiração.

“DEUS não podia estar em todos os lugares e por isso criou as mães”.

(provérbio judaico)

Agradecimentos

- Aos meus pais, José Zózimo e Marília, que superaram todos os obstáculos da vida para me proporcionarem a busca ao conhecimento.
- À professora e mestre Rosana Claudia Possetti que incentivou a realização deste curso. Mais que uma admiração, um grande respeito, mais que um mestre, uma grande amiga.
- Ao Dr. Orlando Luis Santarém pela idéia do tema. Tenho em você meu espelho como profissional.
- Ao Professor Dr. João Carlos Mantese que se disponibilizou em orientar-me com muita paciência e sabedoria.
- Aos professores Dr. Neil e Dra. Yara, estatísticos sensacionais, os quais sempre me acolheram com muito carinho e amor.
- Aos demais professores do corpo docente deste curso pela experiência e sabedoria repassadas neste período.
- Ao laboratório de análises clínicas e todos seus funcionários, especialmente Dra Elizabeth, pelo processamento das amostras.
- Meus amigos de turma: foi incrível estar com vocês. **CONSEGUIMOS!**
- À Dra. Simone Queiroz Rocha meu eterno agradecimento. Sem você não teria conseguido.
- A todos que individualmente não pude citar por falta de espaço ou mesmo de memória, obrigada e muito obrigada.

SUMÁRIO

Resumo	6
Abstract.....	7
1. Introdução	8
1.1 Fisiologia da gestação	9
1.2 Pré-eclampsia	11
1.3 Proteína C reativa	18
2. Justificativa	21
3. Objetivos	23
3.1 Objetivo Geral	24
3.2 Objetivos específicos	24
4. Casuística e Métodos.....	25
4.1 Casuística	26
4.2 Métodos.....	26
4.3 Tipo de estudo	27
4.4 Método estatístico	27
5. Resultados	29
6. Discussão	39
7. Conclusão	46
8. Referências Bibliográficas	48
9. Anexos	59
Anexo 1 – Anamnese elaborada	60
Anexo 2 – Carta de informação	61
Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido	63
10. Artigo	65

Resumo

Objetivo: avaliar os níveis séricos da proteína C reativa em mulheres com pré-eclampsia bem como a relação desta doença com idade materna, cor, escolaridade, número de gestações, idade gestacional, tabagismo e índice de massa corpórea.

Métodos: foram avaliadas, em um estudo transversal, 24 gestantes com pré-eclampsia, 24 grávidas normais, todas com 20 ou mais semanas de gestação, e 25 mulheres não grávidas como grupo controle. Foi realizada uma anamnese e dosagem da proteína C reativa em amostra única. Os testes do Quiquadrado, Mann-Whitney e Análise de Variância de Kruskal-Wallis foram utilizados para a análise estatística, considerando significância quando $p < 0,05$.

Resultados: as gestantes portadoras de pré-eclampsia apresentaram média maior dos níveis da proteína C reativa do que as grávidas normais (16,77 e 3,37 mg/L, respectivamente), com diferença estatística significativa ($p < 0,0001$). Houve associação significativa entre pré-eclampsia e as variáveis cor ($p < 0,05$), escolaridade ($p < 0,001$), número de gestações ($p < 0,001$) e índice de massa corpórea ($p < 0,02$). Não foi encontrada diferença quanto a variável idade materna, idade gestacional e tabagismo.

Conclusão: a proteína C reativa é um importante marcador para o diagnóstico de pré-eclampsia, reforçando a hipótese de exacerbação do processo inflamatório na fisiopatologia da doença. Nas mulheres que desenvolveram pré-eclampsia, encontramos que a maioria foi da cor não branca, com menor nível de escolaridade, maior número de filhos e índice de massa corpórea na faixa de sobrepeso.

Palavras-chave: proteína C reativa, pré-eclampsia, gestação, marcador inflamatório

Abstract

Objective: to evaluate serum C-reactive protein levels in women with pre-eclampsia, as well as the relation of this disease with maternal age, skin color, education level, number of pregnancies, gestational age, smoking status and body mass index.

Methods: in a transversal study, twenty-four women with pre-eclampsia, twenty-four healthy pregnant women, all at or over the 20th gestational week, and twenty-five non-pregnant control women were assessed. Subjects underwent a medical interview and C-reactive protein was determined in a single sample. Statistical analysis was performed using Chi-square, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis Analysis of Variance tests, a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: the mean of serum C-reactive protein levels was higher in women with pre-eclampsia when compared with the group of healthy pregnant women (16.77 e 3.37 mg/L, respectively) and this difference was statistically significant (p<0.0001). There was significant association between pre-eclampsia and skin color (p<0.05), education level (p<0.001), number of pregnancies (p<0.001) and body mass index (p<0.02). No differences were found in relation to the other variables: maternal age, gestational age and smoking status.

Conclusions: C-reactive protein is an important marker for the diagnosis of pre-eclampsia, reinforcing the hypothesis that an exacerbation of the inflammatory process is involved in the physiopathology of this disease. Women developing pre-eclampsia were mostly non-white, had lower education level, a highest number of pregnancies and a body mass index in the overweight range.

Key words: C-reactive protein, pre-eclampsia, pregnancy, inflammatory marker.

1. Introdução

1. Introdução

1.1 Fisiologia da gestação

A gestação deve ser analisada como uma prova de aptidão física para o organismo feminino, uma vez que a maioria dos seus sistemas e aparelhos apresenta incremento de suas atividades. A presença do feto, da placenta e do líquido amniótico aumentando suas dimensões e volumes requerem aumento abdominal para perfeita acomodação dessas novas estruturas e fluidos, caracterizando a adaptação do organismo materno à gravidez. Estas modificações e adaptações são processos dinâmicos inter-relacionados e interdependentes e têm como objetivo favorecer o período gestatório e a resolução da gravidez. Elas começam logo após a fertilização e continuam durante toda a gestação ⁽¹⁾.

As alterações fisiológicas observadas na gravidez decorrem de fatores hormonais e mecânicos, sendo que a grande adaptação gravídica ocorre do ponto de vista hormonal e envolve a própria mãe, o feto, a placenta, a decídua e o corpo lúteo. Essas alterações hormonais agem no corpo materno como um todo, mas determinam duas alterações que são básicas para que o resultado fetal seja adequado: as alterações metabólico-nutricionais e as alterações cardio-circulatórias ^(2,3).

A adaptação circulatória sistêmica é o ajustamento contínuo do volume sangüíneo ao tamanho do leito vascular, de maneira que em todo momento uma adequada e abundante corrente sangüínea seja disponível ao ventrículo esquerdo. Os eventos principais dessa adaptação são:

1. Aumento do volume do líquido extracelular (LEC) intersticial e plasmático:

Esta expansão da volemia já é observada na 6^a semana de gestação, ascende rapidamente no 2^o trimestre e é mais lenta no 3^o trimestre, estabilizando nas últimas semanas da gravidez ^(4,5).

O aumento plasmático varia de 40 a 50% e o de eritrócitos de 25 a 40%, estabelecendo uma diluição do sangue materno, com aumento do volume sangüíneo total em 25 a 40%. Estas alterações no volume do LEC são sentidas por receptores de volume no átrio e grandes vasos, barorreceptores e as alterações na concentração de solutos são sentidas por osmorreceptores no hipotálamo anterior. O aumento da volemia provoca distensão atrial,

estimulando receptores locais a liberarem fator natriurético atrial, que se liga a receptores específicos localizados nos rins, supra-renais e vasos, produzindo vasodilatação e excreção de sódio e água. Este mecanismo visa manutenção da volemia ^(4,5).

O sódio é o principal fator determinante desta expansão. Vários fatores que controlam a excreção e/ou a retenção de sódio e água funcionam de forma a permitir o seu acúmulo na gestação. Fatores natriuréticos aumentados, assim como a taxa de filtração glomerular, e de progesterona, são suplantados por outros intermediários (antinatriuréticos) como a angiotensina II, renina e aldosterona ^(4,5).

Esta expansão de volume tem nítida correlação fisiológica com o resultado da gestação (expansão do volume plasmático x peso fetal nas mulheres normais). Nas gestações com retardo do crescimento intra-uterino, a expansão do volume plasmático é menor que o normal ^(4,5).

Assim, o objetivo do aumento da volemia materna é o fornecimento de maior oferta de nutrientes e oxigênio ao concepto, além de servir para compensar as necessidades aumentadas do útero, para proteção materna e fetal contra os efeitos danosos do retorno venoso dificultado pela postura ereta humana, e para proteger a mãe contra os efeitos adversos da perda sangüínea ^(4,5).

2. Aumento do débito cardíaco (DC):

O aumento da volemia determina essa segunda adaptação, pela relação direta entre o volume minuto (VM) e a freqüência cardíaca (FC).

$$DC = VM \times FC$$

O aumento do débito cardíaco pode ser demonstrado nas primeiras semanas de gestação, sendo o maior aumento no 1º trimestre, atingindo platô no fim do 2º trimestre e mantendo-se estável até o termo. Esse aumento varia de 30 a 50% no decorrer da gestação e é distribuído pelos vários órgãos maternos ^(6,7).

3. Redução da resistência vascular periférica (RVP):

Considerando-se que a pressão arterial sistêmica está diretamente relacionada com o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, seria de se esperar que na gestação houvesse um aumento da pressão arterial em decorrência do aumento do débito cardíaco. Entretanto, a gravidez normal caracteriza-se pela diminuição da pressão arterial, causada pela diminuição

acentuada da resistência vascular periférica, que é a terceira adaptação sistêmica materna.

$$PA = DC \times RVP$$

Essa diminuição ocorre à custa de alterações bioquímicas nos vasos maternos e no sistema de prostaglandinas. Há um aumento na produção de prostaglandina I₂ (PGI₂) em relação ao tromboxano A₂ (TXA₂), levando à vasodilatação generalizada e conseqüente diminuição da resistência vascular periférica (15 a 21%), ocorrendo a partir da 8ª semana de gestação ^(8,9).

4. Diminuição da reatividade vascular:

Além de ocorrer vasodilatação, os vasos sangüíneos maternos tornam-se refratários aos efeitos vasoconstrictores da angiotensina II, catecolaminas e outras substâncias vasoconstrictoras, caracterizando assim a quarta adaptação circulatória ⁽¹⁾.

Tabela 1 - Adaptações fisiológicas da gestação

Variável	Mudança	Porcentagem
Volume sangüíneo total	↑	25-40%
Débito cardíaco	↑	30-50%
Resistência vascular periférica	↓	15-21%
Reatividade vascular	↓	Não mensurável

Pode-se então concluir que o organismo materno executa todas as medidas necessárias para aumentar o fluxo sangüíneo destinado ao concepto ⁽¹⁰⁾.

1.2 Pré-eclampsia

As doenças hipertensivas são as complicações mais freqüentes da gestação (5 a 10% das gestações) e a maior causa de morbidade e mortalidade materna e neonatal tanto nos países em desenvolvimento quanto nos países desenvolvidos ^(11,12).

Pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, o diagnóstico de hipertensão na gravidez é a medida de pressão arterial aumentada (sistólica \geq 140 mmHg e/ou diastólica \geq 90

mmHg), secundária à gravidez, em mulheres previamente normotensas, em duas aferições com intervalo de quatro horas, em repouso, ou quando houver aumento ≥ 30 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou ≥ 15 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) em relação a conhecidos níveis prévios à gestação ^(12,13).

As síndromes hipertensivas incluem: pré-eclampsia/eclampsia, hipertensão gestacional, hipertensão crônica e hipertensão crônica superimposta com pré-eclampsia ⁽¹⁴⁾.

Pré-eclampsia é PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg, ocorre a partir da 20^a semana de gestação em mulheres previamente normotensa e tem a presença de proteinúria ≥ 300 mg em 24 horas. Se o tempo for insuficiente para coletar urina de 24 horas, pode-se estimar a excreção através da dosagem única da proteína e creatinina urinárias, ou ainda medir através da fita medidora (valores maiores que 2 +), porém esta dosagem pode ser irreal ^(13,15).

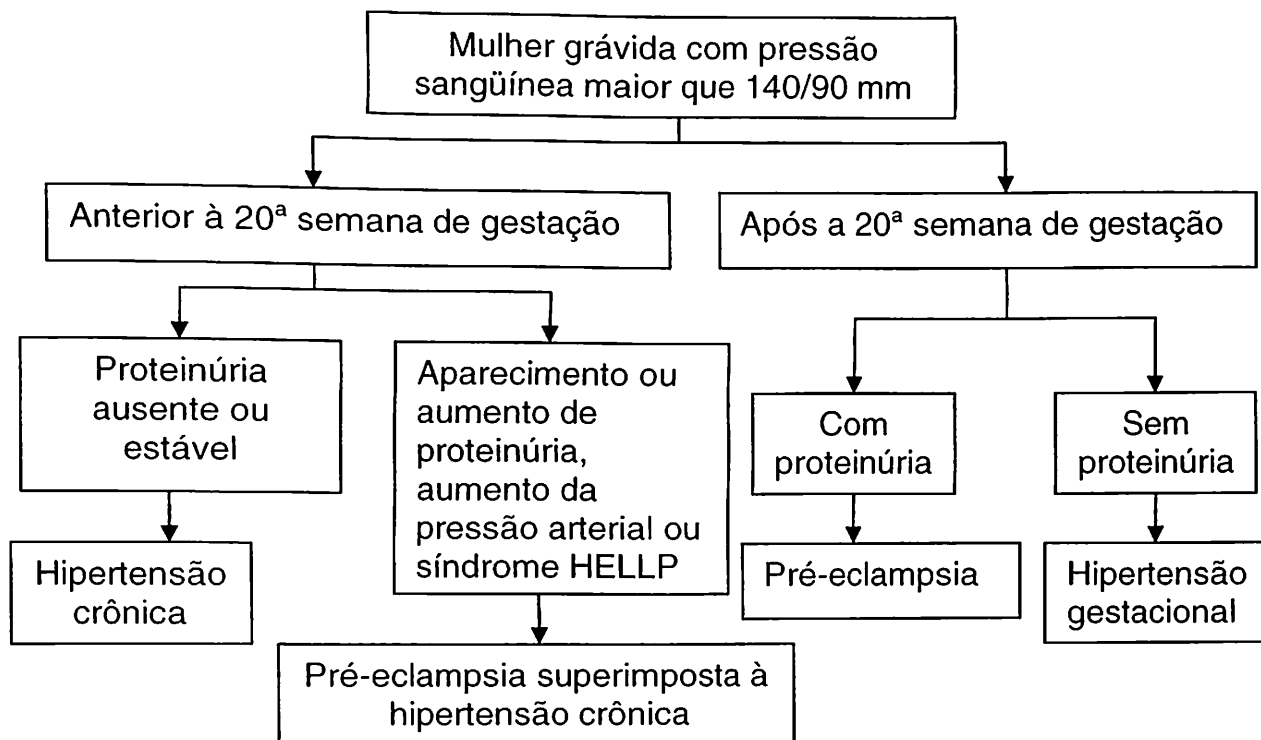
Hipertensão gestacional é PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg após a 20^a semana de gestação, em mulheres previamente normotensas, porém sem proteinúria ⁽¹³⁾.

Hipertensão crônica é PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg documentada antes da 20^a semana de gestação ⁽¹³⁾.

Hipertensão crônica superimposta com pré-eclampsia é o começo ou grande aumento da proteinúria, exacerbação da pressão ou aparecimento de sinais e sintomas como trombocitopenia, em mulheres com hipertensão arterial sistêmica prévia ⁽¹³⁾.

Duas graves complicações podem ocorrer na pré-eclampsia: a eclampsia, que se caracteriza pela presença de convulsão (neste caso, devem ser afastados epilepsia e outras doenças convulsivas), e a síndrome HELLP, caracterizada por hemólise (bilirrubinas totais maior que 1,2mg/dL), elevação de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase maior que 70U/L) e plaquetopenia (menor que 100.000mm³). Ambas as condições estão particularmente associadas com pior prognóstico ⁽¹⁶⁾.

Figura 1 – Diagnóstico das síndromes hipertensivas na gestação



Adaptado de Wagner LK,2004 ⁽¹⁹⁾.

A hipertensão gestacional, pré-eclampsia e a eclampsia geralmente se resolvem após o parto, mas estas mulheres e, sobretudo aquelas que desenvolveram hipertensão gestacional, têm um risco aumentado de hipertensão subsequente ⁽¹⁷⁾.

Os fatores de risco para pré-eclampsia incluem condições médicas com potencial causa de doenças microvasculares, como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial crônica, desordens vasculares, síndrome do anticorpo anti-fosfolípide e nefropatias. Outros fatores são relacionados com a própria gravidez ou próprios da mãe, como anormalidades cromossômicas, mola hidatiforme, hidrocefalia fetal, inseminação artificial, infecção do trato urinário, idade maior que 35 anos e menor que 20 anos, raça negra, pré-eclampsia em gestação anterior, história familiar de pré-eclampsia e outras desordens hipertensivas, primiparidade, obesidade, trombofilia, estresse ^(18,19,20).

Tabela 2 - Fatores de risco para pré-eclampsia

Fatores associados à gestação

Anormalidades cromossômicas
Mola hidatiforme
Hidropsia fetal
Gravidez multifetal
Inseminação artificial
Anormalidades congênitas estruturais
Infecção do trato urinário

Fatores específicos maternos

Idade maior que 35 anos
Idade menor que 20 anos
Raça negra
História familiar de pré-eclampsia
Nuliparidade
Pré-eclampsia em gestação anterior
Condições médicas específicas como: diabetes gestacional, diabetes tipo 1, obesidade, hipertensão crônica, doença renal, trombofilia
Estresse

Adaptado de Wagner LK , 2004 ⁽¹⁹⁾.

As manifestações clínicas da pré-eclampsia, além do aumento dos níveis pressóricos e proteinúria, aparecem como sinais e sintomas indicando disfunção orgânica:

- Renal: diminuição do clearance de creatinina, necrose tubular aguda e insuficiência renal, redução da excreção urinária de ácido úrico e cálcio.
- Hepática: isquemia celular, elevação dos níveis de transaminases. No severo comprometimento hepático ocorre a síndrome HELLP.
- Hematológica: plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática. Na doença grave pode ocorrer coagulação intravascular disseminada (CIVD).
- Neurológica: são os sinais de complicação mais severa. Visão turva, fotofobia, confusão mental e convulsões ⁽²¹⁾.

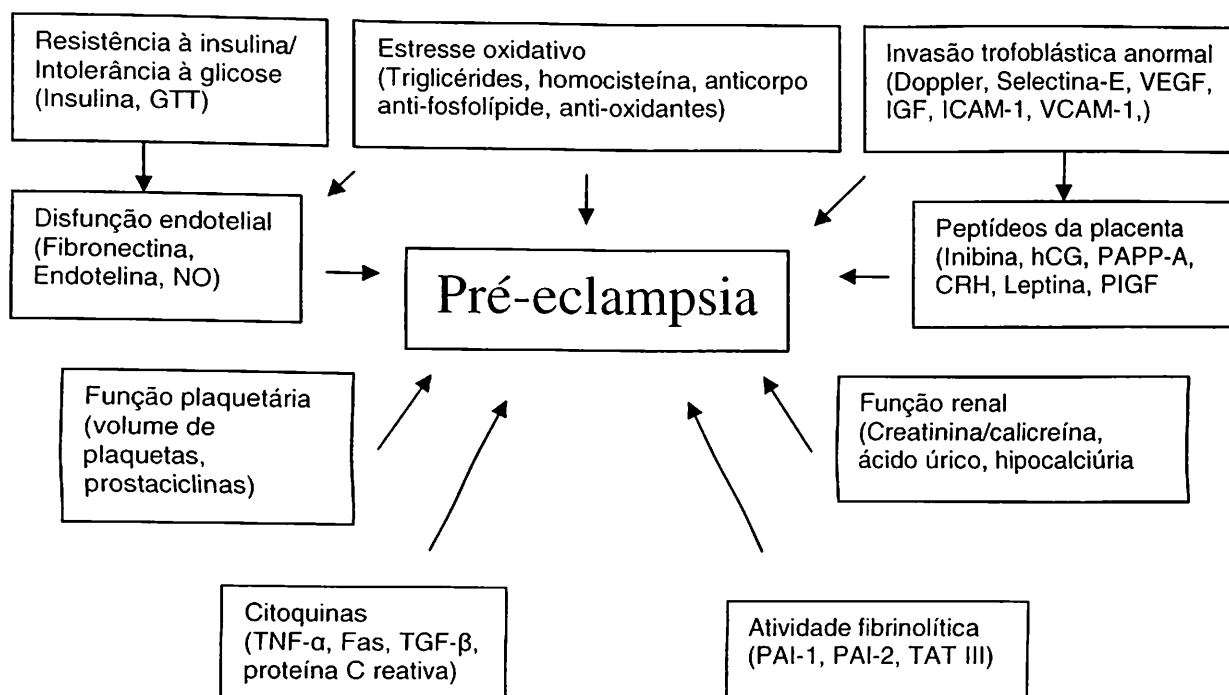
A fisiopatologia da pré-eclampsia ainda não está bem definida. Algumas hipóteses sobre esta desordem vêm sendo demonstradas, tais como parte do estresse oxidativo, inflamação e má adaptação circulatória, assim como alterações minerais ou humorais e anormalidades metabólicas ⁽²²⁾.

Outras teorias envolvem invasão anormal do citotrofoblasto em arteríolas espiraladas, hipoperfusão útero-placentária, desequilíbrio entre o aumento da síntese de tromboxanos e diminuição da produção de prostaglandinas, desordens do metabolismo endotelial ou disfunção endotelial, ativação do sistema renina-angiotensina ^(23,24,25). Ainda como teorias, têm sido consideradas anormalidades genéticas polimórficas, trombofilias, intolerância imune (rejeição da placenta pelo sistema imune materno) e exacerbação do processo inflamatório sistêmico ^(26,27).

É bastante evidente a exacerbação da resposta inflamatória (produção anormal de citocinas e ativação de neutrófilos) em mulheres com clínica de pré-eclampsia. Em um estudo prévio, Fass et al desenvolveram um modelo experimental animal para pré-eclampsia, utilizando infusão de uma dose muito baixa de endotoxina (1 mg/Kg de peso corpóreo) em ratas grávidas. Neste modelo, a baixa dose de endotoxina produziu achados patológicos semelhantes àqueles encontrados na pré-eclampsia (aumento da pressão sangüínea, proteinúria, trombocitopenia e mudanças da fisiologia renal). Estas mudanças não foram observadas quando baixas doses de endotoxina foram infundidas em um grupo controle de ratas não grávidas. Neste estudo, Fass et al descreveram a atividade funcional de monócitos usando o modelo de ratas com pré-eclampsia. Os monócitos foram escolhidos, pois sua principal função é produzir citocinas responsáveis pela ativação da resposta inflamatória, como o fator de necrose tumoral alfa ⁽²⁷⁾.

Atualmente, alguns marcadores inflamatórios têm sido testados, como a proteína C reativa (PCR), que se mostra muito sensível, estável e de baixo custo ⁽²⁸⁾.

Figura 2 - Potenciais marcadores preditores de pré-eclampsia



Adaptado de Lyell DJ et al, 2003 ⁽²⁵⁾.

A prevenção primária vai depender da relação risco-benefício, não somente para a redução da pré-eclampsia, mas também para a diminuição da morte perinatal e do nascimento pré-termo. Repouso e exercício têm efeito na hipertensão. O balanço entre eles vai depender da resposta individual de cada mulher. Alguns agentes nutricionais têm sido sugeridos na prevenção da pré-eclampsia, como suplementação de cálcio (1g/dia), baixa ingestão de sal e antioxidantes como as vitaminas C e E. Drogas anti-plaquetárias, primariamente baixas doses de aspirina (500 a 1.500 mg), reduzem em 19% o risco de pré-eclampsia e em 16% o parto prematuro e a morte perinatal em mulheres com alto risco. Heparina isolada ou em combinação com a aspirina tem sido sugerido excepcionalmente para mulheres com risco elevado, com doença renal e história prévia de pré-eclampsia ^(29,30).

O tratamento das doenças hipertensivas na gestação visa prevenir a mortalidade e morbidade da mãe. A escolha dos agentes anti-hipertensivos depende da clínica individual e benefícios materno-fetal, além de complicações reprodutivas particulares de cada agente (teratogenicidade, fetotoxicidade e toxicidade neonatal). Esta escolha depende também da experiência e familiaridade do obstetra com esses agentes ⁽³¹⁾.

A hidralazina é a droga mais comum. Além dela temos o labetalol, antagonistas de cálcio, metildopa, diazóxido, prazocin, clorpromazina e sulfato de magnésio. Todas estas drogas reduzem os níveis de pressão arterial, mas não há evidências de que um agente é melhor que o outro ^(31,32,33).

Nas hipertensas graves, são recomendados:

Hidralazina	Iniciar com 5 mg em <i>bolus</i> intravenoso (IV) ou intramuscular (IM). Se a pressão sanguínea não controlar, repetir a dose a intervalos de 20 minutos (5 a 10 mg, dependendo da resposta). Uma vez que a pressão foi controlada, repetir conforme a necessidade (usualmente a cada 3h). Na presença de taquicardia, melhor evitar a hidralazina.
Labetalol	Iniciar com 20 mg intravenoso em <i>bolus</i> ; se o efeito for menor que o desejado, então administrar 40 mg 10 minutos mais tarde e 80 mg a cada 10 minutos por duas vezes. Usar no máximo 220 mg. Se os níveis desejados de pressão arterial não forem alcançados, trocar por outra droga. Esta droga deve ser evitada em mulheres com asma ou insuficiência cardíaca congestiva.
Nifedipina	Iniciar com 10 mg por via oral (VO) e repetir a cada 30 minutos, se necessário.

Adaptada de Afifi et al, 2003 ⁽³¹⁾.

Já nas hipertensões moderadas, recomenda-se:

	Dose inicial	Dose Máxima
Metildopa	250-500 mg VO 2 vezes ao dia	2-3 g/dia em até 4 doses
Labetalol	100-200 mg VO 2 vezes ao dia	1.200 mg/dia em até 4 doses
Nifedipina	20-30 mg VO uma vez ao dia	120mg/dia em dose única
Hidralazina	10 mg VO de 6/6 horas	200 mg/dia em até 4 doses

Adaptada de Afifi et al, 2003 ⁽³¹⁾.

O sulfato de magnésio tem sido recomendado para tratamento da eclampsia e prevenção da pré-eclampsia. O verdadeiro mecanismo de ação ainda é desconhecido, mas seu efeito local cerebral causa vasodilatação e subsequente

redução da isquemia cerebral e de danos neurais. O mecanismo de vasodilatação é por relaxamento da musculatura lisa vascular. Estudos com a administração IM ou IV de sulfato de magnésio, demonstram superioridade na redução de recorrência de convulsão na eclampsia se comparado com a fenitoína ou o diazepam, além de estar associado com menor morbidade materna e fetal que a fenitoína ⁽³⁴⁾.

1.3 Proteína C reativa

A proteína C reativa (PCR) é um biomarcador que oferece padrões clínicos e laboratoriais na detecção e progressão da doença inflamatória ⁽³⁵⁾. Tradicionalmente, tem sido associada com infecções, doenças auto-imunes, cirurgias, traumas e doenças malignas ⁽³⁶⁾.

Em 1930, enquanto trabalhava a química do pneumococo, Tillet e Francis observaram que no sangue de pacientes com pneumonia lobar aguda havia uma substância que se precipitava com o complexo C-polissacarídeo da membrana do pneumococo (C-reactive). Pouco tempo depois, esta substância foi identificada como proteína (C-reactive protein) ⁽³⁷⁾.

A PCR é uma proteína normal do plasma que pertence à evolução antiga e altamente conservadora da família da pentraxina ⁽³⁸⁾. Existe em duas formas distintas: nativa (nPCR), pentamérica, detectada no soro com efeitos pró e anti-inflamatórios; e modificada (mPCR), monomérica, com predomínio pró-inflamatório ⁽³⁹⁾.

A forma modificada está associada à membrana celular. É caracterizada pela baixa solubilidade e tendência à auto-agregação. Devido sua estrutura (monomérica), solubilidade e antigenicidade, não é detectada no sangue, sendo encontrada somente na membrana celular. A forma nativa é um pentâmero constituído de 5 novelos idênticos ⁽³⁸⁾. Cada um desses novelos contém 23 subunidades e cada subunidade consiste em 206 aminoácidos ligados fortemente entre si através do cálcio ⁽³⁷⁾. Altamente solúvel, a nPCR é utilizada na prática clínica representando um clássico reagente de fase aguda ⁽³⁸⁾.

A PCR é um marcador inflamatório sistêmico validado, estabelecido no cenário da prevenção primária ⁽⁴⁰⁾. Tanto em homens como em mulheres, alguns estudos indicam a relação entre níveis de PCR e futuros eventos

cardiovasculares⁽⁴¹⁾. Outros estudos prospectivos da PCR, em indivíduos aparentemente saudáveis, têm demonstrado que a elevação de seus níveis está relacionada com o aumento da morbidade e mortalidade ^(42,43).

A definição clássica de inflamação é a resposta à injúria tissular que resulta em desordem celular. A injúria tecidual ocorre quando as células sofrem pressão, por um insulto, prejudicando seu metabolismo. Essa injúria não necessariamente implica em morte celular, espectro da resposta da cadeia inflamatória não necrótica ⁽⁴⁴⁾.

O caminho da inflamação culmina com altas concentrações de vários marcadores no sangue periférico. Inflamação sistêmica ou local, sangüínea ou tecidual, parece resultado da potente produção de citocinas pró-inflamatórias primárias, capazes de induzir o endotélio a produzir moléculas de adesão, fatores pró-coagulantes e outros mediadores lançados na circulação em uma forma solúvel. Níveis circulantes de certas proteínas envolvidas na defesa mudam marcadamente durante a fase aguda do estímulo inflamatório ou agente infeccioso, porém a concentração plasmática de PCR sofre mínima interferência do aumento dos níveis de outros reagentes de fase aguda ⁽⁴⁵⁾.

A PCR é o melhor marcador inflamatório para estudos em doenças cardiovasculares. Tem se demonstrado como marcador de inflamação sistêmica e sua elevação ocorre em resposta à injúria aguda ⁽⁴²⁾, infecções, estímulos inflamatórios e doenças malignas, promovendo uma variedade de reações biológicas definidas como resposta de fase aguda – descrito como agudo o que ocorre até 6 horas após o evento ⁽³⁷⁾.

Na fase aguda, o sistema imune reage com múltiplas funções. A resposta sistêmica é caracterizada pelo aumento da síntese protéica hepática, assim como hematológica, endocrinológica, imunológica, e manifestações autonômicas em resposta a mediadores inflamatórios de lesão celular ^(37,46). Sendo assim, diante de algum estímulo inflamatório ocorre a liberação de citocinas pró-aterogênicas, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (FNT) ⁽³⁹⁾. A fonte sistêmica da PCR é hepática e está diretamente relacionada com a estimulação da IL-6 ^(46,47,48). Esta citocina estimula o hepatócito a produzir proteínas de fase aguda, inclusive a PCR ⁽⁴⁵⁾.

A PCR estimula a aderência monocitária, induzida pela disfunção e dano endotelial ⁽⁴⁷⁾, ativando o complemento clássico C1q. Este interage com receptores

da imunoglobulina para iniciar a fagocitose, leucocitose, macrofagia e induz a expressão de adesão celular ^(36,46). Outras ligações incluem lipoproteínas plasmáticas de destruição de membrana celular, pequenas partículas ribonucleoproteicas, células apoptóticas e fibronectina ⁽³⁸⁾.

No sangue, a elevação de suas concentrações acontece rapidamente após um simples estímulo. Começam a se elevar com 4 a 6 horas após a injúria tissular e continuam aumentando exponencialmente, dobrando em até 8 a 9 horas, atingindo seu topo, dependendo do estímulo, com 24 a 48 horas. Além de elevar-se rapidamente, podem aumentar de 100 a 1000 vezes. Sua meia-vida é curta (entre 8 a 12 horas), e seus níveis permanecem elevados através da resposta de fase aguda. Na ausência de estímulo crônico, normaliza-se em 3 a 4 dias ^(37,38,46,49).

É facilmente dosada, sua medida é barata, tem alta sensibilidade e alta estabilidade ⁽⁴⁵⁾. Tradicionalmente, os níveis de PCR são medidos através de nefelometria ou turbidimetria e tem como valores normais detectados entre 6 a 10mg/L ⁽⁵⁰⁾.

A relação entre a elevação dos níveis plasmáticos de PCR e o risco cardiovascular tem sido consistente estudo nos EUA e Europa, em homens e mulheres de todas as idades, fumantes e não fumantes, diabéticos e não diabéticos, hiperlipidêmicos e normolipidêmicos e hipertensos e não hipertensos ⁽³⁷⁾.

2. Justificativa

2. Justificativa

As doenças hipertensivas específicas da gravidez são a maior causa de morbidade e mortalidade materno-fetal. Sua fisiopatologia ainda não está bem definida, mas tem como uma das hipóteses uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada.

Sendo a proteína C-reativa um marcador inflamatório de fase aguda, interessou-nos estudar sua relação com a pré-eclampsia.

3. Objetivos

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar os níveis da proteína C reativa (PCR) em gestantes com pré-eclampsia, gestantes normais e mulheres não grávidas.

3.2 Objetivos específicos

- I. Analisar se a gestação compromete os níveis da PCR, comparando grupos de mulheres não grávidas com grávidas normais.
- II. Comparar os grupos quanto à idade materna, cor, escolaridade, número de gestações, idade gestacional, tabagismo, índice de massa corpórea e PCR.
- III. Avaliar os níveis da PCR em mulheres que desenvolveram pré-eclampsia, comparados com os níveis em gestantes normais.

4. Casuística e Métodos

4. Casuística e Métodos

4.1 Casuística

No período de setembro de 2006 a março de 2007, foi realizado um estudo transversal com 73 mulheres selecionadas no Hospital Estadual do Grajaú Professor Liberato John Alphonse Di Dio, na zona sul da cidade de São Paulo.

Estas mulheres foram divididas em três grupos:

- Grupo I: 25 participantes - não grávidas.
- Grupo II: 24 participantes - grávidas normais.
- Grupo III: 24 participantes - grávidas com pré-eclampsia.

Todas as mulheres grávidas que participaram do estudo estavam em acompanhamento no setor de obstetrícia do referido hospital.

Critérios de inclusão

Grupo controle: mulheres não grávidas na fase reprodutiva

Grupo gestante: gestantes com idade gestacional maior ou igual a 20 semanas.

Critérios de exclusão

Para todos os grupos, foram excluídas mulheres que tivessem patologias que pudessem interferir na dosagem da PCR, tais como: *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, vigência de processo inflamatório e/ou infeccioso, doenças renais e doenças reumatológicas.

4.2 Métodos

Para a coleta dos dados foi realizada uma anamnese elaborada (anexo 1) aplicada pela pesquisadora.

Em seguida, foi coletada uma amostra única de 5,0 mL de sangue periférico venoso da região do antebraço, após assepsia local, usando scalp de fino calibre e seringa. Após a coleta, o material foi imediatamente transferido para um tubo seco a

vácuo e encaminhado para o laboratório de análises clínicas do hospital para a dosagem da PCR.

Para análise das amostras foram utilizados Kit BIOTÉCNICA®, sob a metodologia de Turbidimetria, usando calibrador Humano Biotécnica no equipamento Cobas Mira Plus®. O princípio do método é o de que as partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR humana são aglutinadas pela PCR presente na amostra; e, por comparação com um calibrador de PCR de concentração conhecida, pode-se determinar o conteúdo de PCR na amostra ensaiada. A técnica utilizada para a dosagem foi quantitativa e o valor de referência para a normalidade até 6,0 mg/L.

Este estudo teve início após a aprovação do comitê de ética e pesquisa da Instituição e só participaram do estudo as mulheres que, após terem lido, entendido e concordado com a carta de informação do estudo (anexo 2), assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 3).

4.3 Tipo de estudo

Estudo transversal

4.4 Método estatístico

Para a análise dos resultados foram aplicados testes não paramétricos, levando em consideração a natureza das variáveis estudadas.

Foram aplicados os seguintes testes:

- I. Teste de Mann-Whitney ⁽⁵¹⁾ com o objetivo de comparar os grupos I e II e grupos II e III em relação a valores de idade gestacional e proteína C reativa.
- II. Análise de Variância de Kruskal-Wallis ⁽⁵¹⁾ com a finalidade de comparar os grupo I, II e III para os valores de idade materna, número de gestações e índice de massa corpórea.
- III. Teste do Quiquadrado ⁽⁵¹⁾ para comparar os três grupos em relação à cor, escolaridade e tabagismo.

Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.

5. Resultados

Tabela 03 – Mulheres não grávidas (GI), mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclampsia (GIII) segundo a **Idade Materna**.

Idade Materna		
Grupo I	Grupo II	Grupo III
26	23	34
35	22	30
27	22	38
23	36	19
29	21	32
35	17	30
35	21	39
26	30	19
31	31	22
25	22	18
26	22	15
26	28	29
29	25	17
29	29	27
39	36	28
27	29	30
24	29	37
42	40	36
30	22	31
24	38	24
25	33	27
27	33	34
28	23	27
19	24	26
29		

Média = 28,64 Média = 27,29 Média = 27,88

Análise de Variância de Kruskal-Wallis

Grupo I x Grupo II x Grupo III

H calc = 0,69

(NS)

Quanto à Idade Materna, a Análise de Variância de Kruskal-Wallis nos mostra que não há diferença estatística significativa entre os três grupos estudados.

Tabela 04 – Mulheres não grávidas (GI), mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclampsia (GIII) segundo a **Cor**.

Grupos	Branco		Não Branco	
	N	%	N	%
I	20	42,6	5	19,2
II	16	34,0	8	30,8
III	11	23,4	13	50,0
Total	47	100,0	26	100,0

Teste do Quiquadrado

X^2 calc = 6,32* (p < 0,05)

Ao compararmos os três grupos estudados, não grávidas (GI), grávidas normais (GII) e pré-eclampsia (GIII) na variável Cor, o Teste do Quiquadrado mostra que houve diferença estatística entre os grupos sendo que o Grupo III apresenta um número maior de não brancos comparado aos Grupos I e II.

Tabela 05 – Mulheres não grávidas (GI), mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclampsia (GIII) segundo a **Escolaridade**.

Escolaridade	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	N	%	N	%	N	%
Fundamental	1	4,2	10	41,7	14	58,3
Médio	8	33,3	11	45,8	7	29,2
Superior	16	62,5	3	12,5	3	12,5
Total	25	100,0	24	100,0	24	100,0

Teste do Quiquadrado

X^2 calc = 25,35*

X^2 critico = 9,49

($p < 0,001$)

Quando comparamos o nível de Escolaridade dos três grupos, podemos observar, pelo Teste do Quiquadrado, que existe diferença estatística entre os três grupos, sendo que o Grupo I apresenta um nível de escolaridade maior do que os Grupos II e III.

Tabela 06 – Mulheres não grávidas (GI), mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclampsia (GIII) segundo o **Número de Gestações**.

Nº de Gestações		
Grupo I	Grupo II	Gupo III
0	2	2
0	1	2
0	1	6
0	3	1
2	2	3
0	2	4
0	1	3
0	1	3
2	5	1
0	3	2
0	3	2
0	1	2
0	4	1
0	2	1
1	1	2
0	3	6
1	4	4
0	4	4
3	2	4
0	1	2
0	2	5
0	1	3
0	3	1
1	2	2
0		

Média = 0,40 Média = 2,25 Média = 2,75

Análise da Variância de Kruskal-Wallis

Grupo I x Grupo II x Grupo III

H calc = 35,35*

(p < 0,001)

Grupo II e III > I

Ao compararmos os três grupos no que se refere ao Número de Gestações, a Análise de Variância de Kruskal-Wallis nos mostra diferença estatística significativa, sendo que os Grupos II e III apresentam um maior número de gestações do que o Grupo I.

Tabela 07 – Mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclâmpsia (GIII) segundo a **Idade Gestacional**.

Idade Gestacional	
Grupo II	Grupo III
38	35
20	40
35	39
32	41
30	32
42	26
40	38
20	39
43	35
40	31
30	36
20	37
39	40
33	20
38	35
38	35
38	34
39	31
39	33
34	25
20	39
25	38
32	20
30	20
Média = 32,79	Média = 33,29

Teste de Mann-Whitney

Grupo II x Grupo III

Z calc = 0,03

(NS)

Quando comparamos a variável referente à idade gestacional, o Teste de Mann-Whitney nos mostra que não há diferença estatística significativa entre os três grupos estudados.

Tabela 08 – Mulheres não grávidas (GI), mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclampsia (GIII) segundo o **Tabagismo**.

Grupos	Tabagismo		Total	% SIM
	SIM	NÃO		
I	2	23	25	8
II	6	18	24	25
III	4	20	24	16,7
Total	12	61	73	16,4

Teste do Quiquadrado

X^2 calc = 2,58

X^2 critico = 5,99

(NS)

Ao compararmos a variável Tabagismo, o Teste do Quiquadrado nos mostra que não há diferença estatística significativa entre os três grupos.

Tabela 09 – Mulheres não grávidas (GI), mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclampsia (GIII) segundo o **Índice de Massa Corpórea (IMC)** em Kg/m².

IMC		
Grupo I	Grupo II	Grupo III
17,2	20,3	31,6
20,8	30,7	25,3
22,8	23,9	24,2
31,2	23,5	19,8
18,3	22,8	21,5
19,0	25,9	25,4
28,4	20,6	30,4
19,6	27,7	22,2
23,8	33,4	19,3
24,2	23,1	22,1
16,0	21,3	28,4
21,3	26,0	36,7
22,1	24,3	27,9
22,4	22,8	19,8
24,2	28,1	25,4
27,9	25,8	32,3
15,8	22,1	31,3
20,6	25,8	26,6
32,7	31,6	28,3
25,2	26,7	30,8
26,3	23,1	21,7
19,9	25,0	26,7
21,1	18,7	34,1
25,0	16,6	25,9
22,0		

Média = 22,73	Média = 23,74	Média = 26,57
---------------	---------------	---------------

Análise de Variância de Kruskal-Wallis

Grupo I x Grupo II x Grupo III

$$H_{\text{calc}} = 8,32^*$$

$$(p < 0,02)$$

Grupo III > I

Quando comparamos a variável IMC, a Análise de Variância de Kruskal-Wallis nos mostra diferença estatística significativa entre os grupos, sendo que o Grupo III apresenta IMC maior do que o Grupo I.

Tabela 10 – Mulheres não grávidas (GI), mulheres grávidas normais (GII) e mulheres grávidas com pré-eclampsia (GIII) segundo a **Proteína C Reativa (PCR)** em mg/L.

PCR		
Grupo I	Grupo II	Grupo III
0,8	3,7	9,1
0,6	7,9	19,1
1,7	2,2	54,7
0,2	2,2	10,0
4,5	0,2	9,0
1,9	5,4	13,9
0,7	1,5	34,8
1,5	4,2	30,8
0,9	3,0	13,2
1,0	10,0	22,3
2,0	3,8	11,9
0,6	1,1	22,3
0,7	2,3	13,8
3,4	2,2	7,5
2,9	5,4	6,0
0,3	4,2	9,0
0,3	3,8	14,5
4,2	3,8	9,7
2,6	0,8	21,3
0,3	2,4	6,0
1,4	3,8	12,0
5,1	1,3	15,1
1,3	1,3	20,6
0,8	4,6	16,1
1,8		
Média = 1,66	Média = 3,37	Média = 16,77

Teste de Mann-Whitney

Grupo I x Grupo II

Z calc = 3,12*

(p < 0,0009)

Grupo II > I

Grupo II x Grupo III

Z calc = 5,72 *

(p < 0,0001)

Grupo III > II

Quando comparamos a variável PCR entre os grupos I e II, o Teste de Mann-Whitney nos mostra que existe diferença estatística significativa entre esses grupos, sendo que o Grupo II apresenta um aumento da PCR, porém este resultado não é significativo, pois seus níveis não ultrapassam o valor referência de normalidade desta proteína.

Já quando comparamos os grupos II e III, o Teste de Mann-Whitney nos mostra que há diferença estatística significativa entre os dois grupos, sendo que o Grupo III (pré-eclampsia) apresenta uma maior concentração desta proteína do que o Grupo II (grávidas normais).

6. Discussão

6. Discussão

No estudo da variável idade materna, não houve diferença estatística entre os três grupos. A média de idade no grupo I (não grávidas) foi de 28,64 anos, no grupo II (grávidas normais) de 27,29 anos e no grupo III (grávidas com pré-eclampsia) de 27,87 anos, resultando em uma homogeneidade da amostra (Tabela 3)

Muitos trabalhos e pesquisas são constantemente realizados no sentido de associar a idade materna e os resultados perinatais. A faixa etária materna não deve ser encarada como um fator meramente biológico que, isoladamente, pode acarretar complicações para a mãe e seu filho. Tem-se que mais importante que a idade, seria as condições de vida e saúde das gestantes, principalmente a qualidade da assistência obstétrica no pré-natal e no parto ⁽⁵²⁾.

Como já citado, a idade materna menor que 20 anos e maior que 35 anos representam um fator de risco importante para o desenvolvimento de pré-eclampsia. Assim, no estudo das chamadas “gestações de alto risco”, merecem destaque a gravidez precoce e a gravidez tardia ⁽¹⁹⁾.

Quanto menor a idade da adolescente, mais tempo gastará na procura de um serviço de pré-natal. O mesmo acontece no extremo superior da vida reprodutiva. Daí a conclusão de que os riscos da gravidez precoce e tardia sejam mais fortemente determinados por fatores psicossociais do que por fatores biológicos e obstétricos propriamente ditos ⁽⁵³⁾.

Estudos mostram que a maior incidência de doenças hipertensivas e anemia, menor ganho de peso, além de complicações no parto estão entre as intercorrências mais freqüentes encontradas nas jovens mães. Em relação ao recém-nascido, destacam-se o baixo peso ao nascer, a prematuridade e a anóxia ⁽⁵⁴⁾.

Quanto à gravidez em idade avançada, há maior probabilidade de doenças hipertensivas e diabetes gestacional, o que acarreta riscos potenciais para a gravidez. Outras complicações, como aborto espontâneo, gravidez ectópica e morte fetal intra-uterina, seriam resultados provavelmente do aumento do número de conceptos impróprios à vida ou diminuição uterina e da função hormonal. Em relação ao bebê, há um aumento na freqüência de anomalias de crescimento fetal e anomalias cromossômicas ^(55,56).

Ainda quanto à idade, é comprovado que há uma maior taxa de parto normal e menor de cesárea em gestantes jovens com relação às gestantes de idade mais avançada, onde a taxa de cesariana é muito maior ⁽⁵³⁾.

Outra variável usada em nosso estudo foi cor. Dividimos esta em “brancos” e “não brancos”. Ao compararmos os três grupos, foi encontrado no grupo III (pré-eclampsia) um número maior de mulheres “não brancas” (Tabela 4), o que nos faz acreditar que sejam mais susceptíveis às complicações hipertensivas do que as mulheres de cor branca.

Achados semelhantes foram encontrados no estudo de Tanaka et al, que avaliou alguns fatores associados a desordens hipertensivas gestacionais, entre eles a raça/etnia. Nesse estudo, também foi evidenciado que mulheres hospitalizadas com pré-eclampsia ou outras desordens hipertensivas eram predominantemente da cor não branca (3,2%) comparadas à cor branca (1,8%) ⁽⁵⁷⁾.

Outro estudo relacionando cor com complicações hipertensivas gravídicas, demonstrou que mulheres não brancas têm risco de morte quatro vezes maior do que mulheres brancas, e risco aumentado de outras complicações como câncer de mama e ginecológico ⁽⁵⁸⁾.

Analisando raça/etnia, Shen et al registraram que mulheres não brancas têm duas vezes mais risco de complicações gravídicas do que mulheres brancas. Identificou que mulheres não brancas grávidas são mais jovens (25 anos) do que mulheres brancas grávidas (28 anos). Também evidenciou que pré-eclampsia e hipertensão gestacional estão aumentadas (1,6%) em grávidas não brancas. A este fato foi sugerida uma associação genética e ambiental ^(59,60).

Escolaridade e número de gestações foram duas outras variáveis estudadas neste trabalho. A escolaridade, dividida em ensino fundamental, médio e superior, demonstrou que as mulheres do grupo I (não grávidas) possuem um nível de escolaridade maior quando comparadas aos grupos II e III (grávidas normais e grávidas com pré-eclampsia, respectivamente). Já o número de gestações foi menor no grupo I em relação aos grupos II e III. Ambos mostraram significância estatística (Tabelas 5 e 6).

Outro estudo realizado, também revelou que mães com menor escolaridade têm mais que três filhos quando comparadas com mães de maior escolaridade. O

número de filhos maior que três pode ser decorrente da falta de informação ou difícil acesso aos serviços de saúde pública ^(61,62).

Mães com maior escolaridade têm uma chance maior de terem até dois filhos, quando comparadas com aquelas de ensino fundamental incompleto. As taxas de natalidade, então, são menores no segmento da população mais privilegiada que pode adotar medidas anticoncepcionais mais eficazes ⁽⁶²⁾.

Quanto à variável idade gestacional, em nosso estudo comparamos o grupo II (grávidas normais) com o grupo III (pré-eclampsia), obtendo como resultado uma homogeneidade entre os grupos, sendo a média do grupo II de 32,79 semanas e a do grupo III de 33,29 semanas, não havendo diferença estatística significativa entre eles (Tabela 7).

A taxa de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional associada à hipertensão gestacional é menor do que aquela associada com pré-eclampsia, sugerindo que o crescimento intra-uterino é mais afetado quando há hipertensão proteinúrica ⁽⁶³⁾. Já as doenças hipertensivas pré-existent não estão associadas com baixo peso, mas sim com prematuridade ⁽⁶⁴⁾.

O tabagismo também foi avaliado neste estudo. Comparando os três grupos, não foi encontrada diferença estatística significativa, porém notou-se que o grupo I (grávidas normais) tem maior hábito de fumar em relação ao grupo III (pré-eclampsia) – Tabela 8.

Relacionando o fumo, Freeman et al perceberam uma disparidade entre mulheres com pré-eclampsia e um grupo controle (grávidas normais), mostrando que este grupo tem um alto número de fumantes comparados com as mulheres com pré-eclampsia ⁽⁶⁵⁾.

Uma revisão da relação entre cigarro e pré-eclampsia demonstrou que o tabagismo está associado com a redução do risco de pré-eclampsia em 32%, com características dose-efeito, quantificando a concentração de nicotina urinária. Uma triagem demonstrou que a incidência de hipertensão gestacional e pré-eclampsia são menores em pacientes que continuaram fumando durante a gravidez (17,9%) se comparadas a pacientes que pararam de fumar durante a gravidez (20,4%) e pacientes que nunca fumaram (26,4%) ⁽⁶⁶⁾.

O mecanismo biológico da proteção do cigarro durante a gestação ainda não está evidente. Entretanto o efeito benéfico mediado pela nicotina parece estar relacionado com a inibição de citocinas, ou da síntese de tromboxano A2 (TXA2), a estimulação do óxido nítrico (NO) e atividade anti-oxidante ou ainda, a supressão do sistema imune. Entretanto, a despeito deste efeito protetor, fumantes com pré-eclampsia têm taxas significativamente maiores de recém nascidos baixo peso, pequenos para a idade gestacional, mortalidade perinatal e placenta abrupta quando comparadas com gestantes com pré-eclampsia não fumantes ^(67,68).

Em nosso estudo, a variável índice de massa corpórea (IMC) também foi estudada. O índice de massa corpórea adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é calculado através da fórmula do peso em quilogramas (Kg) dividido pelo quadrado da altura em metros (m^2) e classificado em magreza ($IMC < 18,5 \text{ Kg}/m^2$), peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m^2), sobrepeso (IMC entre 25,0 e 29,9 Kg/m^2) e obesidade ($IMC \geq 30,0 \text{ Kg}/m^2$) ⁽⁶⁹⁾.

Os grupos I e II apresentam média do IMC normal. Já o grupo III, apresenta uma média de IMC de 26,57 Kg/m^2 , caracterizando-o como sobrepeso (Tabela 9). Isso nos mostrou que essas mulheres têm maior tendência a desenvolver pré-eclampsia do que as mulheres com IMC considerados normais, com diferença estatística significativa.

A obesidade afeta aproximadamente um terço da população dos EUA e, desses, 22% envolvem mulheres entre 18 e 49 anos ⁽⁷⁰⁾. Alguns estudos confirmaram que sobrepeso e obesidade são fortes fatores de risco para o desenvolvimento de pré-eclampsia, mostrando uma relação dependente entre gravidez, IMC e pré-eclampsia ^(71,72).

Quando considerado o efeito da obesidade na gravidez, tem-se observado que mulheres obesas pré-gravidez têm um risco maior de desenvolver pré-eclampsia, diabetes gestacional, parto induzido, parto cesárea, hemorragia pós-parto, macrossomia, hipoglicemia neonatal e restrição do desenvolvimento fetal, fato este documentado quando comparado com mulheres grávidas de peso normal ^(73,74).

Duas hipóteses tentam explicar essa relação IMC e pré-eclampsia, que são a hiperlipemia e a inflamação. A obesidade está associada com resistência à insulina, dislipidemia, inflamação e estresse oxidativo. Estas anormalidades metabólicas são características da pré-eclampsia ^(75,76).

Frederick et al estudaram a relação entre mudança de peso durante a gravidez e o risco de pré-eclampsia e evidenciaram que mulheres que tiveram aumento de peso entre 5,0 e 9,9 Kg durante a gestação, tiveram um aumento de 2,6% no risco de pré-eclampsia, comparadas com as mulheres que ganharam 10 Kg ou mais, cujo aumento do risco foi de 5,1% ⁽⁷⁷⁾.

Entre as grávidas obesas, evidenciou-se, em relação à cor, que as não brancas estão em maior número do que as brancas. Já em relação à idade materna, paridade, idade gestacional e nível de escolaridade, não houve diferença entre os grupos de obesas e mulheres com o peso normal ^(70,78).

Alguns estudos advogam que apesar da hipótese da obesidade estar relacionada com a dislipidemia e disfunção endotelial (processo inflamatório), não houve diferença estatística quanto à PCR quando esta foi analisada comparada ao IMC ^(79,80). Outros estudos demonstraram um aumento gradual nos valores da PCR com o aumento do IMC, explicado pela maior secreção de IL-6 e FNT pelas células adiposas ⁽⁸¹⁾. A elevação da PCR está altamente relacionada à obesidade antes da gestação, e parece ser independente preditor de pré-eclampsia em mulheres magras ⁽⁸²⁾.

Quanto ao nível sérico da PCR em relação à gestação, nosso estudo mostrou, quando comparamos o grupo I (não grávidas) com o grupo II (grávidas normais), diferença estatística significativa entre eles, porém não significativa já que a média do grupo II apresentou valores normais da PCR (até 6 mg/L) – Tabela 10.

Estudo semelhante também não evidenciou nenhuma mudança consistente nos níveis de PCR em mulheres que tiveram gestações normais ⁽⁸³⁾. Tjoa et al evidenciaram que a variabilidade da PCR foi menor que 0,1% no período de uma semana, indicando que os níveis dessa proteína não aumentam ou diminuem significativamente em gestações normais ⁽⁸⁴⁾. Portanto, a concentração sérica da PCR é independente da extensão da idade gestacional e seus valores não são significantes para a gravidez normal ⁽⁸⁵⁾.

O pequeno aumento dos níveis de PCR encontrado em grávidas saudáveis quando comparadas com mulheres não grávidas pode ser explicado pelo aumento da produção hepática da proteína, induzida pelo aumento de estrógeno na gravidez ⁽⁸⁶⁾.

Alguns estudos relataram que a elevação sérica da PCR materna no primeiro trimestre, está associada com o aumento do risco de desenvolver pré-eclampsia. Entretanto, a medida da PCR até 16 semanas de gestação não foi um fator preditor no desenvolvimento de pré-eclampsia ⁽⁸⁷⁾. Já Azizia et al, encontraram que mulheres grávidas com dosagem de PCR $\geq 4,9$ mg/L na 13^a. semana de gestação, apresentaram risco 2,5 vezes maior para o desenvolvimento de pré-eclampsia ⁽⁸⁸⁾.

Com relação à PCR na pré-eclampsia, comparamos o grupo II (grávidas normais) com o grupo III (pré-eclampsia) e obtivemos diferença estatística significativa, com o grupo III apresentando média muito superior ao grupo II (Tabela 10), reforçando a hipótese de exacerbação do processo inflamatório nesta desordem hipertensiva da gravidez.

Vários outros estudos também obtiveram achados semelhantes, ou seja, os níveis da PCR estão aumentados em mulheres que desenvolveram pré-eclampsia quando comparadas a mulheres grávidas normotensas ^(89, 90, 91, 92, 93).

Observa-se, na gravidez normal, a elevação da atividade de granulócitos, monócitos e linfócitos, caracterizando a presença de atividade inflamatória. No entanto, na pré-eclampsia há exacerbação desta atividade, caracterizada laboratorialmente pela elevação de marcadores, constituindo achado bastante sugestivo da participação do processo inflamatório na patogênese da doença ⁽⁹⁴⁾.

Outro aspecto importante já verificado foi uma nítida correlação entre os níveis da PCR e o aumento da gravidade da pré-eclampsia (seja pela elevação da pressão arterial média ou pela elevação da proteinúria), fazendo-nos acreditar que o agravamento da doença possa estar relacionado com a exacerbação da resposta inflamatória ou extensão da lesão endotelial ⁽⁹⁴⁾.

Diminuição da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco fazem parte da gravidez normal. Na pré-eclampsia estão aumentadas a resistência útero-placentária e vascular sistêmica. Este aumento provavelmente ocorre por alterações na concentração do óxido nítrico ⁽⁹⁵⁾.

Tem-se proposto que a disfunção endotelial na pré-eclampsia deve estar relacionada com a presença do aumento da concentração da PCR e resposta anormal de citocinas alterando a produção e a degradação do óxido nítrico ⁽⁹⁵⁾.

7. Conclusão

7. Conclusão

Nosso trabalho concluiu que os níveis da PCR estão muito aumentados em grávidas com pré-eclampsia.

Encontramos que a gravidez propriamente dita altera os níveis da proteína C reativa (PCR), porém sem significado clínico, uma vez que a média dos valores encontra-se dentro dos limites da normalidade.

Analisando os três grupos, não encontramos diferença estatística significativa em relação à idade materna, idade gestacional e tabagismo. Nas mulheres que desenvolveram pré-eclampsia, encontramos que a maioria foi da cor não branca, com menor nível de escolaridade, maior número de filhos e índice de massa corpórea (IMC) na faixa de sobrepeso.

Quanto à PCR, foi evidenciado que mulheres com pré-eclampsia obtiveram níveis muito aumentados deste marcador em relação às grávidas normais, fortalecendo a hipótese de exacerbação do processo inflamatório nesta desordem hipertensiva.

8. Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas

1. Neme B, Obstetrícia Básica. 2^a ed. São Paulo: Editora Savier; 2000.
2. King, JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. Am J Clin Nutr 2000 May; 71 (5 Suppl): S1218-25.
3. Yeomans ER, Gilstrap LC. Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. Crit Care Med 2005; 33(10 Suppl): S256-8.
4. Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy – a review. Neurosci Biobehav Rev 2005; 29: 295-312.
5. Braveman FR. Pregnancy in patients of advanced maternal age. Anesthesiology Clin 2006; 24: 637-46
6. Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. Crit Care Med 2005; 33(10 Suppl): S354-61.
7. Abbas AE, Lester SJ, Connolly H. Pregnancy and the cardiovascular system. Int J Cardiol 2005; 98: 179-89.
8. Chesnutt NA. Physiology of normal pregnancy. Crit Care Clin 2004; 20: 609-15.
9. Gabbe SJ, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001.
10. Carrara HHA, Duarte G. Semiologia obstétrica. Medicina. Ribeirão Preto; 1996
11. Gregg AR. Hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am 2004; 31: 223-41.

12. Barden A. Pre-eclampsia: contribution of maternal constitutional factors and the consequences for cardiovascular health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 826-30.
13. Solomon, CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 157-71.
14. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005; 46: 1243-9.
15. Vidaeff AC, Carroll MA, Ramin SM. Acute Hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl): S307-12.
16. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nephrology* 2005 Dec; 1(2): 98-114.
17. Banerjee M, Cruickshank JK. Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk 2006 Nov; 3(11): 596-603.
18. Rigó J, Boze T, Derzsy Z, Derzbach L, Treszl A, Lázár L, et al. Family history of early-onset cardiovascular disorders is associated with a higher risk of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 148-51.
19. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004 Dec; 70(12): 2317-24.
20. Lee CJ, Hsieh TT, Chiu TH, Chen KC, Lo LM, Hung TH. Risk factors for pre-eclampsia in an Asian population. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 327-33.
21. Frishman WH, Veresh M, Schlocker SJ, Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 502-11.

22. Lindheimer MD. Explaining and predicting preeclampsia. *N Eng J Med* 2006 Sep; 355(10): 1056-7.
23. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2440-8.
24. Shah DM. Role of the rennin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 Apr; 288: F614-F625.
25. Lyell DJ, Lambert-Messerlian GM, Giudice LC. Prenatal screening, epidemiology, diagnosis, and management of preeclampsia. *Clin Lab Med* 2003; 23: 413-42.
26. Bdolah Y, Karumanchi AS, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005; 46(5): 728-36.
27. Sibai BM. Pre-eclampsia: An inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1061-2.
28. Smith DA. Preface. *Clin Lab Med* 2006; 26: ix-xi.
29. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006 Feb; 332: 463-8.
30. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 786-99.
31. Afifi Y, Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1745-53.
32. Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F, Nicolini U, Milani M, Girolami A. Recent progress in the therapeutic management of pre-eclampsia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(11): 2233-9.
33. Montán S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:111-5.

34. Henry CS, Biedermann SA, Campbell MF, Guntupalli JS. Spectrum of hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004; 20: 697-712.
35. Tang WH. Biomarker screening for cardiac dysfunction: the more the merrier? *Am Heart J* 2006 Jul; 152(1): 1-3
36. Levinson SS. Inflammatory and long-term risk markers. *Clin Lab Med* 2006; 26: 553-70.
37. Armani A, Becker R. The biology, utilization, and attenuation of C-reactive protein in cardiovascular disease: Part 1. *Am Heart J* 2005 Jun; 149(6): 971-6.
38. Schwedler SB, Filep JG, Galle J, Wanner C, Potempa LA. C-reactive protein: a family of proteins to regulate cardiovascular function. *Am J Kidney Dis* 2006 Feb; 47(2): 212-22.
39. Stevinkel P. C-reactive protein – does it promote vascular disease? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2718-20.
40. Lima JCC, Moreira A, Lima D, Correia LCL. Validação da medida de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) por quimioluminiscência para estimativa de risco cardiovascular em indivíduos ambulatoriais: análise comparativa com nefelometria. *J Bras Patol Med Lab* 2005 Feb; 41(1): 15-9.
41. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003 Aug; 92(4B): 17K-22K.
42. Wang TY, AlJaroudi WA, Newby LK. Markers of cardiac ischemia and inflammation. *Cardiol Clin* 2005; 23: 491-501.
43. Rogowski O, Toker S, Shapira I, Melamed S, Shirom A, Zeltser D, et al. Values of high-sensitivity C-reactive protein in each month of the year in apparently healthy individuals. *Am J Cardiol* 2005; 95: 152-5.

44. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006 Feb; 119(2): 166.e17-166.e28.
45. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004 Mar; 116(6A): 9S-16S.
46. Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol* 2007; 16: 14-21.
47. Abrams J. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk: an update. *Cardiol Clin* 2003; 21: 327-31.
48. Schillaci G, Pirro M. C-reactive protein in hypertension: clinical significance and predictive value. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, Oct; 16(7): 500-8.
49. Laboratório Bronstein. Index Bronstein-Apoio Diagnóstico. Rio de Janeiro: Sextante; 2001.
50. Kao PC, Shiesh S, Wu T. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Ann Clin Lab Sci* 2006 Apr; 36(2): 163-9.
51. Siegel SE, Castelan Jr NJ. Estatística não paramétrica para ciências do comportamento. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
52. Azevedo GD, Freitas RAOJ, Freitas AKMIO, Araújo ACP, Soares EMMS, Maranhão TMO. Efeitos da idade materna sobre os resultados perinatais. *RBGO* 2002; 24:181-5.
53. Ximenes FMA, Oliveira MCR. A influência da idade materna sobre as condições perinatais. *RBPS* 2004; 17(2): 56-60.
54. Galvez-Myles R, Myles T. Teenage pregnancy in the Texas panhandle. *J Rural Health* 2005; 21(3): 259-62.

55. Braveman FR. Pregnancy in patients of advanced maternal age. *Anesthesiology Clin* 2006; 24: 637-46.
56. Jacobson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004 Oct; 104(4): 727-33.
57. Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, et al. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study. *Am J Public Health* 2007 Jan; 97(1): 163-70.
58. Tucker MJ, Berg CJ, Callaghan WM, Hsia J. The black-white disparity in pregnancy-related mortality from 5 conditions: differences in prevalence and case-fatality rates. *Am J Public Health* 2007 Feb; 97(2): 247-51.
59. Shen JJ, Tymkow C, MacMullen N. Disparities in maternal outcomes among four ethnic populations. *Ethn Dis* 2005; 15: 492-7.
60. Goodwin AA, Mercer BM. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 973-8.
61. Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble, Sauk J, Ecker JL, Thadhani R. Differential risk of hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1330-8.
62. Haidar FH, Oliveira UF, Nascimento LFP. Escolaridade materna: correlação com os indicadores obstétricos. *Cad Saude Publica* 2001; 17(4): 1025-9.
63. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *MJA* 2005 Apr; 182(7): 332-335.
64. Heard AR, Dekker GA, Chan A, Jacobs DJ, Vreeburg SA, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gyneacol* 2004; 44: 404-9.

65. Fremman DJ, MacManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 2004 Nov; 43: 708-14.
66. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Bauman P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1856-63.
67. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000; 107(1): 75-83.
68. Xiong X, Wang FL, Davidge ST, Demianczuk NN, Mayes DC, Olson DM, et al. Maternal smoking and preeclampsia. *J Reprod Med* 2000; 45: 727-32.
69. Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Sep; 191(3): 954-7.
70. Ramos GA, Caughey AB. The interrelationship between ethnicity and obesity on obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1089-93.
71. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 2007 Mar; 18(2): 234-9.
72. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999 Oct; 94(4): 543-50.
73. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 2001; 25: 1175-82.

74. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: 242-7.
75. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2005; 162(12): 1198-206.
76. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol* 2005 Aug; 15(7): 475-82.
77. Frederick IO, Rudra CB, Miller RS, Foster JC, Williams MA. Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia. *Epidemiology* 2006 Jul; 17(4): 428-34.
78. Cedergreen M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 93: 269-74.
79. Kilic-Okman T, Kucuk M, Ekuklu G. C-reactive protein and body mass index in women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 84: 75-6.
80. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001 Nov; 98 (5 Pt 1): 757-62.
81. Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, Nanhornguè KN, Milani M, Plebani M, et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006 Jul; 12(3):330-7.
82. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004; 17: 154-60.

83. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Human Reprod* 2004; 19(A):1025-1030.
84. Tjoa ML, Van Vugt JMG, Go ATJJ, Blankenstein MA, Oudejans CBM, Van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 29-37.
85. Nielsen FR, Bek KM, Rasmussen PE, Qvist I, Tobiassen M. C-reactive protein during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35: 23-27.
86. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach A. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991, 77:176-80.
87. Teran E, Escudero C, Calle A. C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Jun; 89(3): 299-300.
88. Azizia MM, Irvine LM, Coker M, Sanusi FA. The role of C-reactive protein in modern obstetric and gynecological practice. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 394-401.
89. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109:297-301.
90. Vickers M, Ford I, Morrison R, Prescott G, Watson S, Hannaford P, et al. Markers of endothelial activation and atherothrombosis in women with history of preeclampsia or gestational hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 1192-7.
91. Duriéíej S, Stojanov M, Obradovié I, Güsié Aleksandar, Pleéas D. Fibronectin and C-reactive protein in pregnancy induced hypertension. *Jugoslov Med Biohern* 2003; 22(4):325-8.

92. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 164-7.
93. Üstün Y, Engin-Üstün Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 154-8.
94. Cabral ACV, Lázaro JF, Vitral ZNR. Concentração sérica materna da proteína C reativa em gestações complicadas pela pré-eclampsia. *RBGO* 2002; 24(1): 9-13.
95. Garcia RG, Celedón J, Sierra-Laguado J, Alarcón C, Silva F, Arenas M, et al. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2007; 20: 98-103.

9. Anexos

Anexo 1.

ANAMNESE ELABORADA

1 - Nome:

2 - Endereço:

3 - Idade:

4 - Cor: () Branco () Não Branco

5 - Peso:

6 - Altura:

7 - IMC:

8 - Estado Civil:

9 - Profissão:

10 - Nível de Escolaridade:

11 - Classe Econômica (em salários mínimo):

12 - Antecedentes Patológicos

Pessoais:

Familiares

13 - Hábitos De Vida: () Tabagismo () Alcoolismo () Drogas ilícitas

14 - Gestações:

15 - Paridade:

16 - Abortos:

17 - Data da Última Menstruação:

18 - Doenças pré-existentes:

() Sim () Não

Se sim, qual (is)?

Anexo 2.

CARTA DE INFORMAÇÃO

Título do Projeto: “DOSAGEM DA PROTEÍNA C REATIVA EM GESTANTES COM PRÉ-ECLAMPSIA”

Este estudo será realizado através de dosagem sanguínea da Proteína C Reativa (marcador inflamatório) em amostra única, tendo como objetivo relacionar alterações desta proteína com a gestação e a pré-eclampsia. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo.

Procedimentos: Questionário informativo e coleta sanguínea por punção periférica da veia do antebraço.

Desconfortos e Riscos: Presença de hematoma local após coleta sanguínea

Benefícios: Não há benefício direto para a participante por se tratar de um estudo experimental testando a hipótese de correlacionar Proteína C Reativa com síndromes hipertensivas na gestação. Somente no final deste estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

Garantia de Acesso: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Gabriela Paiva Nogueira que pode ser encontrada no endereço Rua Francisco Octavio Pacca nº 180, telefone 5662 9444. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISA) – Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, nº 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel. 5929 5477, Fax 520 9160.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Terá o direito de ser mantido informado sobre os resultados parciais das pesquisas. Não há despesas pessoais do participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às

indenizações legalmente estabelecidas. O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Anexo 3.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Esclarecimento

Você, gestante com 20 ou mais semanas de gestação, ou você mulher não grávida, está sendo convidado a participar do estudo “DOSAGEM DA PROTEÍNA C REATIVA EM GESTANTES COM PRÉ-ECLAMPSIA”. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O objetivo deste estudo é relacionar possíveis alterações desta proteína com complicações hipertensivas na gravidez, e, caso você participe, será necessário fazer exames de sangue e responder a algumas perguntas. Você poderá ter um desconforto causado pela picada para colher o sangue no seu braço e um pequeno hematoma local.

Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número.

Termo de consentimento livre, após esclarecimento

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.

Eu concordo em participar do estudo.

São Paulo ,//.....

Assinatura do voluntário (ou responsável legal):	Número do documento de identidade:
Assinatura do pesquisador responsável: TESTEMUNHAS: 1. 2.	Assinatura do pesquisador orientador:
Telefone de contato dos pesquisadores:	

10. Artigo

Resumo

Objetivo: avaliar os níveis séricos da proteína C reativa em mulheres com pré-eclampsia bem como a relação desta doença com idade materna, cor, escolaridade, número de gestações, idade gestacional, tabagismo e índice de massa corpórea.

Métodos: foram avaliadas, em um estudo transversal, 24 gestantes com pré-eclampsia, 24 grávidas normais, todas com 20 ou mais semanas de gestação, e 25 mulheres não grávidas como grupo controle. Foi realizada uma anamnese e dosagem da proteína C reativa em amostra única. Os testes do Quiquadrado, Mann-Whitney e Análise de Variância de Kruskal-Wallis foram utilizados para a análise estatística, considerando significância quando $p < 0,05$.

Resultados: as gestantes portadoras de pré-eclampsia apresentaram média maior dos níveis da proteína C reativa do que as grávidas normais (16,77 e 3,37 mg/L, respectivamente), com diferença estatística significativa ($p < 0,0001$). Houve associação significativa entre pré-eclampsia e as variáveis cor ($p < 0,05$), escolaridade ($p < 0,001$), número de gestações ($p < 0,001$) e índice de massa corpórea ($p < 0,02$). Não foi encontrada diferença quanto a variável idade materna, idade gestacional e tabagismo.

Conclusão: a proteína C reativa é um importante marcador para o diagnóstico de pré-eclampsia, reforçando a hipótese de exacerbação do processo inflamatório na fisiopatologia da doença. Nas mulheres que desenvolveram pré-eclampsia, encontramos que a maioria foi da cor não branca, com menor nível de escolaridade, maior número de filhos e índice de massa corpórea na faixa de sobrepeso.

Palavras-chave: proteína C reativa, pré-eclampsia, gestação, marcador inflamatório

Abstract

Objective: to evaluate serum C-reactive protein levels in women with pre-eclampsia, as well as the relation of this disease with maternal age, skin color, education level, number of pregnancies, gestational age, smoking status and body mass index.

Methods: in a transversal study, twenty-four women with pre-eclampsia, twenty-four healthy pregnant women, all at or over the 20th gestational week, and twenty-five non-pregnant control women were assessed. Subjects underwent a medical interview and C-reactive protein was determined in a single sample. Statistical analysis was performed using Chi-square, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis Analysis of Variance tests, a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: the mean of serum C-reactive protein levels was higher in women with pre-eclampsia when compared with the group of healthy pregnant women (16.77 e 3.37 mg/L, respectively) and this difference was statistically significant (p<0.0001). There was significant association between pre-eclampsia and skin color (p<0.05), education level (p<0.001), number of pregnancies (p<0.001) and body mass index (p<0.02). No differences were found in relation to the other variables: maternal age, gestational age and smoking status.

Conclusions: C-reactive protein is an important marker for the diagnosis of pre-eclampsia, reinforcing the hypothesis that an exacerbation of the inflammatory process is involved in the physiopathology of this disease. Women developing pre-eclampsia were mostly non-white, had lower education level, a highest number of pregnancies and a body mass index in the overweight range.

Key words: C-reactive protein, pre-eclampsia, pregnancy, inflammatory marker.

Introdução

A gestação deve ser analisada como uma prova de aptidão física para o organismo materno, uma vez que a maioria dos seus sistemas e aparelhos apresenta incremento de suas atividades ⁽¹⁾.

As modificações e adaptações gravídicas têm como objetivo favorecer o período gestatório e a resolução da gravidez ⁽¹⁾. A adaptação circulatória sistêmica é o ajustamento contínuo do volume sanguíneo ao tamanho do leito vascular, de maneira que em todo momento uma adequada e abundante corrente sanguínea seja disponível ao ventrículo esquerdo. Os eventos principais dessa adaptação são: o aumento do volume do líquido extracelular intersticial e plasmático, o aumento do débito cardíaco, a redução da resistência vascular periférica e a diminuição da reatividade vascular ^(1,2).

As doenças hipertensivas são as complicações mais freqüentes da gestação (5 a 10%) e a maior causa de morbidade e mortalidade materna e neonatal. Pelo National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, as síndromes hipertensivas incluem: pré-eclampsia, eclampsia, hipertensão gestacional, hipertensão crônica e hipertensão crônica superimposta com pré-eclampsia ⁽³⁾.

A Pré-eclampsia é definida por pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, ocorre a partir da 20ª semana de gestação em mulheres previamente normotensas e tem a presença de proteinúria (≥ 300 mg em 24 horas ou valores maiores que 2+ em dosagem única através da fita medidora) ⁽³⁾.

Severas complicações podem ocorrer na pré-eclampsia: a eclampsia, que se caracteriza pela presença de convulsão (neste caso, devem ser afastadas epilepsia e outras doenças convulsivas) e a síndrome HELLP, caracterizada por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia. Ambas as condições estão particularmente associadas com pior prognóstico ⁽³⁾.

Os fatores de risco para pré-eclampsia incluem: *diabetes mellitus*, hipertensão arterial crônica, desordens vasculares, síndrome do anticorpo anti-fosfolípide, nefropatias e fatores relacionados com a própria gravidez ou próprios da mãe (anormalidades cromossômicas, mola hidatiforme, hidrocefalia fetal, inseminação artificial, infecção do trato urinário, idade maior que 35 anos e menor que 20 anos, raça negra, pré-eclampsia em gestação anterior, história familiar de pré-eclampsia e outras desordens hipertensivas, primiparidade, obesidade, trombofilia e estresse) ⁽⁴⁾.

A fisiopatologia da pré-eclampsia ainda não está bem definida. Algumas hipóteses sobre esta desordem vêm sendo demonstradas, tais como parte do estresse oxidativo, má adaptação circulatória, invasão anormal do citotrofoblasto em arteríolas espirais, hipoperfusão útero-placentária, desequilíbrio entre o aumento da síntese de tromboxanos e diminuição da produção de prostaglandinas, desordens do metabolismo endotelial ou disfunção endotelial, ativação do sistema renina-angiotensina, anormalidades genéticas polimórficas, trombofilias, intolerância imune (rejeição da placenta pelo sistema imune materno) e a exacerbação do processo inflamatório sistêmico ^(5,6).

Atualmente, alguns marcadores inflamatórios têm sido testados, como a proteína C reativa (PCR). Esta tem se mostrado um marcador de inflamação sistêmica e, sua elevação, ocorre em resposta à injúria aguda, infecções, estímulos inflamatórios e doenças malignas. Foi observada no sangue de pacientes com pneumonia lobar aguda como uma substância que se precipitava com o complexo C-polissacarídeo da membrana do pneumococo (C-reactive). Pouco tempo depois, esta substância foi identificada como proteína (C-reactive protein) ⁽⁷⁾. Existe em duas formas distintas: modificada (mPCR), monomérica, não detectada no plasma, sendo encontrada somente na membrana celular; e nativa (nPCR), pentamérica, constituída de 5 novelos idênticos, cada um deles contendo 23 subunidades e cada subunidade consistindo de 206 aminoácidos ligados fortemente entre si através do cálcio. Altamente

solúvel, é utilizada na prática clínica representando um clássico reagente inflamatório de fase aguda. A fonte sistêmica da PCR é hepática e está diretamente relacionada com a estimulação da interleucina-6 (IL-6) ^(7,8).

É facilmente dosada, sua medida é barata, tem alta sensibilidade e alta estabilidade. Sua concentração começa a se elevar com 4 a 6 horas após a injúria tissular, dobrando em até 8 a 9 horas e atingindo seu topo com 24 a 48 horas. Além de elevar-se rapidamente, pode aumentar de 100 a 1000 vezes. Sua meia-vida é curta (entre 8 a 12 horas) e na ausência de estímulo crônico normaliza-se em 3 a 4 dias ^(7,8).

Tendo como hipótese fisiopatológica da pré-eclampsia a resposta inflamatória exacerbada e sendo a PCR um importante marcador inflamatório de fase aguda, este estudo pretende correlacionar os níveis séricos desta proteína com a pré-eclampsia.

Materiais e método

No período de setembro de 2006 a março de 2007, foi realizado um estudo transversal com 73 mulheres selecionadas no Hospital Estadual do Grajaú Professor Liberato John Alphonse Di Dio, na cidade de São Paulo, divididas em três grupos: 25 mulheres não grávidas (grupo I) e 48 grávidas com idade gestacional maior ou igual a 20 semanas, sendo 24 grávidas normais (grupo II) e 24 grávidas com pré-eclampsia (grupo III).

Utilizou-se como critério de exclusão, a presença de patologias que pudessem interferir na dosagem da PCR, tais como: *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, vigência de processo inflamatório e/ou infeccioso, doenças renais e doenças reumatológicas.

Para a dosagem da PCR, foi coletada uma amostra única de 5,0mL de sangue periférico venoso, da região do antebraço, e o material foi imediatamente transferido para um tubo à vácuo sem anticoagulante. Na análise das amostras foi utilizado Kit BIOTÉCNICA®, sob a metodologia de Turbidimetria, usando calibrador Humano Biotécnica no equipamento

Cobas Mira Plus®. O princípio do método é o de que as partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR humana são aglutinadas pela PCR presente na amostra; e, por comparação com um calibrador de PCR de concentração conhecida, pode-se determinar o conteúdo de PCR na amostra ensaiada. A técnica utilizada foi quantitativa e o valor de referência para a normalidade até 6,0mg/L.

Estudou-se a comparação dos níveis de PCR entre não grávidas e grávidas normais e entre grávidas normais e grávidas com pré-eclampsia, além da ocorrência de pré-eclampsia de acordo as seguintes variáveis: idade materna, cor, escolaridade, número de gestações, idade gestacional, tabagismo e índice de massa corpórea (IMC).

A Análise de Variância de Kruskal-Wallis foi utilizada com a finalidade de comparar os grupos para os valores de idade materna, número de gestações e IMC; o Teste do Quiquadrado foi aplicado para comparar os grupos em relação à cor, escolaridade e tabagismo; e o Teste de Mann-Whitney com o objetivo de comparar os grupos em relação a valores de idade gestacional e PCR. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Este estudo teve início após a aprovação do comitê de ética e pesquisa da Instituição e só participaram do estudo as mulheres que, após terem lido, entendido e concordado com a carta de informação do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

O estudo dos valores da PCR em grávidas normais mostrou aumento estatisticamente significativo, porém não significativo, quando comparados com mulheres não grávidas. Já em relação à pré-eclampsia, os níveis dessa proteína foram muito maiores quando comparados às grávidas normais, conforme mostrado na Tabela 1.

Nas mulheres que desenvolveram pré-eclampsia, encontramos que a maioria, foi da cor não branca, com menor nível de escolaridade, maior número de filhos e índice de massa

corpórea (IMC) na faixa de sobrepeso, com diferença estatística significativa. Em relação à idade materna, idade gestacional e tabagismo não foram encontrados diferenças estatísticas significantes (Tabelas 2, 3 e 4).

Discussão

A PCR tem se mostrado um importante marcador inflamatório de fase aguda ⁽⁷⁾ e é bastante evidente a exacerbação da resposta inflamatória em mulheres com clínica de pré-eclampsia ⁽⁹⁾.

Em nosso estudo encontramos uma média muito superior dos níveis da PCR nas mulheres que desenvolveram esta desordem hipertensiva quando comparadas às grávidas normais. Vários outros estudos obtiveram achados semelhantes ^(10,11), reforçando o papel da resposta inflamatória na fisiopatologia desta doença.

Ainda neste estudo, evidenciamos um aumento da PCR na gestação normal, porém sem significado clínico uma vez que seus níveis encontravam-se dentro da faixa da normalidade. Este aumento pode ser explicado pelo incremento da produção hepática desta proteína induzido pela elevação dos níveis de estrógeno na gravidez ⁽¹²⁾.

Em relação à idade materna, idade gestacional e tabagismo, não encontramos diferença entre os grupos estudados, embora idade materna maior que 35 anos e menor que 20 anos sejam fator de risco importante para o desenvolvimento da pré-eclampsia ⁽⁴⁾, assim como o tabagismo está associado com a redução do risco desta doença em 32%, fato suposto pela inibição de citocinas ou síntese de tromboxanos, aumento do óxido nítrico e atividade antioxidante, ou ainda supressão do sistema imune mediados pela nicotina ⁽¹³⁾.

O predomínio da cor não branca encontrado neste estudo entre as mulheres com pré-eclampsia foi semelhante ao encontrado em outros trabalhos. A este fato sugere-se uma associação genética e ambiental ⁽¹⁴⁾. Ainda neste grupo (pré-eclampsia) encontramos mulheres

com menor nível de escolaridade e maior número de gestações, achados estes semelhantes ao encontrados por Haidar et al, que observaram que mães com menor escolaridade têm maior número de gestações quando comparadas com mães de maior escolaridade, o que deve ser decorrente da falta de informação ou difícil acesso aos serviços de saúde pública ⁽¹⁵⁾.

Ainda entre o grupo pré-eclampsia, achamos que a média do IMC está na faixa de sobrepeso, estando em concordância com outros autores, que confirmam o sobrepeso e a obesidade como fortes fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Algumas hipóteses tentam explicar esta relação, mostrando que a obesidade está associada com aumento da resistência à insulina, dislipidemia, estresse oxidativo, inflamação ⁽¹⁶⁾ e maior secreção de IL-6 e fator de necrose tumoral (FNT) pelas células adiposas ⁽¹⁷⁾.

Finalizando, ressalta-se a importância de estudos mais detalhados que mostrem a correlação da PCR com a gravidade e prognóstico da pré-eclampsia.

Referências Bibliográficas

1. Neme B, *Obstetrícia Básica*. 2^a ed. São Paulo: Editora Savier; 2000.
2. Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy – a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 295-312.
3. Barden A. Pre-eclampsia: contribution of maternal constitutional factors and the consequences for cardiovascular health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 826-30.
4. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004 Dec; 70(12): 2317-24.
5. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2440-8.
6. Lyell DJ, Lambert-Messerlian GM, Giudice LC. Prenatal screening, epidemiology, diagnosis, and management of preeclampsia. *Clin Lab Med* 2003; 23: 413-42.
7. Armani A, Becker R. The biology, utilization, and attenuation of C-reactive protein in cardiovascular disease: Part 1. *Am Heart J* 2005 Jun; 149(6): 971-6.
8. Schwedler SB, Filep JG, Galle J, Wanner C, Potempa LA. C-reactive protein: a family of proteins to regulate cardiovascular function. *Am J Kidney Dis* 2006 Feb; 47(2): 212-22.
9. Sibai BM. Pre-eclampsia: An inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1061-2.
10. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 164-7.
11. Üstün Y, Engin-Üstün Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 154-8.
12. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach A. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991, 77:176-80.

13. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumman P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1856-63.
14. Shen JJ, Tymkow C, MacMullen N. Disparities in maternal outcomes among four ethnic populations. *Ethn Dis* 2005; 15: 492-7.
15. Haidar FH, Oliveira UF, Nascimento LFP. Escolaridade materna: correlação com os indicadores obstétricos. *Cad Saude Publica* 2001; 17(4): 1025-9.
16. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol* 2005 Aug; 15(7): 475-82.
17. Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, Nanhorguè KN, Milani M, Plebani M, et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006 Jul; 12(3):330-7.

Tabela 1: Valores médios da PCR segundo os grupos

Não grávidas X Grávidas normais		Grávidas normais X Pré-eclampsia	
1,66	3,37	3,37	16,77
p < 0,0009		p < 0,0001	

Tabela 2: Características dos grupos segundo variáveis analisadas

	Não grávidas (n=25)	Grávidas normais (n=24)	Pré-eclampsia (n=24)	p
Idade materna (média em anos) *	28,64	27,29	27,88	NS
Número de gestações * (média)	0,40	2,25	2,75	< 0,001
Idade gestacional (média em semanas) **	-	32,79	33,29	NS
Tabagismo (% de sim) ***	8,0	25,0	16,7	NS
IMC (média em Kg/m ²) *	22,73	23,74	26,57	< 0,02

IMC: índice de massa corpórea, NS: não significante

Testes estatísticos: * Análise de Variância de Kruskal-Wallis ** Teste de Mann-Whitney *** Teste do Quiquadrado

Tabela 3: Característica dos grupos em relação à cor

Grupos	Branco		Não branco	
	N	%	N	%
I	20	42,6	5	19,2
II	16	34,0	8	30,8
III	11	23,4	13	50,0
Total	47	100,0	26	100,0

P < 0,05

Teste estatístico utilizado: Teste do Quiquadrado

Tabela 4: Característica dos grupos em relação à escolaridade

Escolaridade	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	N	%	N	%	N	%
Fundamental	1	4,2	10	41,7	14	58,3
Médio	8	33,3	11	45,8	7	29,2
Superior	16	62,5	3	12,5	3	12,5
Total	25	100,0	24	100,0	24	100,0

$p < 0,001$

Teste estatístico utilizado: Teste do Quiquadrado