



ARTIGO ORIGINAL

Marcadores clínicos e laboratoriais para doença hipertensiva específica da gravidez

Clinical and laboratory markers for preeclampsia pregnancy

Daiana Scopel¹, Luiza da Rosa Ramos¹, Maria Fernanda Victorino¹, Priscila Gabriella Cararo¹, Mylene Martins Lavado²

Resumo

A doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) é uma patologia prevalente e de etiologia desconhecida que tem grande impacto na morbimortalidade materno-fetal, dessa forma o objetivo deste trabalho foi avaliar qual o melhor marcador clínico e laboratorial para prever o desenvolvimento da DHEG. Foi realizada análise de prontuário de 57 pacientes com risco aumentado para a doença, atendidas no Centro de Gestação de Alto Risco de Itajaí – CRESCEM, analisando os marcadores clínicos – idade, paridade, história mórbida pregressa,  ndice de massa corpórea (IMC), história da doença atual – e marcadores laboratoriais – colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, proteína C reativa, cálcio sérico, fator antinucle ico, KPTT, anticorpo anticardiolipina IgG e IgM, hormônio tireoestimulante e dopplerfluxometria das artérias uterinas. Os resultados obtidos foram: o mais sensível para detec o de DHEG foi a anticardiolipina IgM que apresentou sensibilidade de 66,6%, com especificidade igualmente elevada de 64%. Os valores preditivos positivo e negativos foram respectivamente, 9 e 94%. O parâmetro que se mostrou mais específico foi o IMC elevado com 79% de especificidade, 46% de sensibilidade, 73% de preditividade positiva e 54% de preditividade negativa. O elemento com o maior valor preditivo positivo foi o cálcio sérico com valor de 90% e preditividade negativa de 15%. Sua especificidade foi de 71% e sensibilidade 39%. Os autores concluíram que dentre todos os marcadores analisados a anticardiolipina IgM é o mais indicado para screening de pr -eclampsia, porém estudos com amostra estendida, faz-se necessário.

Descritores: Gesta o de alto risco. Hipertensão gestacional. Hipertensão.

Abstract

The hypertensive disorders of pregnancy (HDP) is a prevalent disease of unknown etiology that has great impact on morbidity and mortality and fetal outcome, therefore the purpose was to determine the best clinical and laboratory marker to predict the development of preeclampsia. The research was conducted by analyzing 57 medical reports from patients's with increased risk for this disease, attended at Center for High-Risk Pregnancy Itajaí - CRESCEM, analyzing the clinical markers - age, parity, previous disease history, body mass index, history of present illness - and laboratory markers - total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, C-reactive protein, serum calcium, antinuclear antibodies, KPTT, anticardiolipin antibody IgG and IgM antibodies, thyroid-stimulating hormone and uterine artery Doppler. The results showed that the most sensitive test for detection of preeclampsia was the anticardiolipinIgM which had a sensitivity of 66.6%, with equally high specificity 64%. The negative and positive predictive values were respectively 9 and 94%. The most specific parameter was BMI wich presented79% specificity, 46% sensitivity, 73% positive predictivity and negative predictivity 54%.Serum calcium revealed to have the highest positive predictive value, 90% and negative predictivity value of 15%, while its specificity was 71% and sensitivity of 39%. The authors concluded that among all the markers analyzed the anticardiolipinIgM is the most suitable for screening of pre-eclampsia, but studies with extended samples, are necessary.

Key-words: High-risk pregnancy. Gestational hypertension. Hypertension.

1. Acad micas do curso de Medicina. Universidade do Vale do Itajaí – Santa Catarina.
2. Professora e Coordenadora da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do curso de Medicina da Univali. Mestre em Ciências da Saúde. Responsável Técnica pelo Pré-Natal de Alto Risco de Itajaí – SC.

Introdução

A incidência média da doença hipertensiva específica da gestação é de 5 a 10% das gestações, com uma mortalidade de cerca de 20%, sendo, portanto, um evento de incidência bastante significativa ⁽¹⁾.

Os distúrbios hipertensivos da gestação incidem em 7,5% das gestantes ⁽²⁾, correspondendo a uma das causas mais frequentes de óbito materno ⁽³⁾.

Por esse fato, dá-se importância a marcadores clínicos ou laboratoriais, que pudessem prever quais mulheres têm chance de desenvolver a doença durante o período gestacional.

Durante muito tempo, vários pesquisadores propuseram testes que pudessem detectar precocemente os distúrbios gestacionais, principalmente a pré-eclampsia, mas ainda não existem marcadores com alta sensibilidade e especificidade que possam identificar tal condição e que possam atuar na prevenção primária, não existindo, portanto, um marcador ideal que faça o rastreamento dessa complicação.

Sendo assim, objetivou-se através deste trabalho, avaliar qual o melhor marcador clínico e/ou laboratorial para a doença hipertensiva específica da gestação.

Métodos

Estudo prospectivo de coorte transversal.

A amostra deste estudo foi escolhida ao acaso, não sequencial, entre pacientes com risco de desenvolver pré-eclampsia (PE), atendidas no Centro de Gestação de Alto Risco de Itajaí – CRESCEM. O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).

Foram solicitados, na primeira consulta pré-natal, marcadores laboratoriais para o rastreamento do desenvolvimento da doença hipertensiva específica da gestação. Os resultados dos exames foram anotados em local específico dos prontuários médicos, que analisados posteriormente, serviram de base para coleta de dados. Além dos exames laboratoriais, foi realizado também o Doppler das artérias uterinas maternas após a 26^o semana de gestação. A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação e confirmada por ultrassom de 1^o ou 2^o trimestre.

O objetivo da pesquisa foi avaliar qual o principal marcador diagnóstico, clínico e/ou laboratorial, para o desenvolvimento de PE, verificando a especificidade, sensibilidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo de cada um deles.

A amostra foi aleatória, não sequencial, de pacientes com risco aumentado para a doença, ou seja, aquelas pacientes com história mórbida pregressa de pré-eclampsia, restrição de crescimento intraútero, óbito fetal, diabetes mellitus, hipertensão arterial, trombofilias e IMC >33, que realizaram seu acompanhamento pré-natal no CRESCEM, na cidade de Itajaí, estado de Santa Catarina (SC).

A coleta de dados foi realizada no período de 01.03.2010 à 31.07.2010 e compreenderam o total de 86 pacientes. Destas, 29 pacientes foram excluídas pela gestação ter evoluído para abortamento espontâneo, ou por haver falta de dados no prontuário. Foram analisadas, portanto, 57 pacientes.

Foram obtidos os seguintes dados das pacientes: idade, paridade (primípara ou múltípara), história mórbida pregressa (pré-eclampsia, restrição de crescimento intrauterino, óbito fetal, diabetes mellitus, hipertensão arterial, trombofilias); índice de massa corpórea (ponto de corte 33 kg/m²), história da doença atual (hipertensão arterial crônica, trombofilias, restrição de crescimento intraútero, diabetes mellitus), uso de medicações durante a gestação atual (AAS, heparina e/ou anti-hipertensivos), o tipo de parto da gestação atual (normal espontâneo, normal induzido, cesariana eletiva, cesariana por falha na indução, cesariana não eletiva) e o desfecho (desenvolvimento ou não de PE).

Os marcadores laboratoriais analisados foram: colesterol total (ponto de corte: 240mg/dl), LDL (ponto de corte 130 mg/dl), HDL (ponto de corte 40), triglicérides (ponto de corte 150 mg/dl), proteína C reativa (reagente ou não reagente), cálcio sérico (ponto de corte 8,8 u/l), FAN (reagente ou não reagente), KPTT (ponto de corte 1,2 u/l), anticardiolipina IgM (ponto de corte 11 mg/dl), anticardiolipina IgG (ponto de corte 23 mg/dl), TSH (valores entre 0,4 e 2,5 mg/dl), USdoppler a partir de 20 semanas e dopplerfluxometria colorida das artérias uterinas na 24^o semana de gestação (com ou sem incisura) com índice de pulsatilidade das artérias uterinas direita e esquerda.

Com os dados coletados foi construído um banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007.

Os cálculos foram realizados a partir dos valores apresentados em tabela, estabelecendo a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo de cada marcador e verificando ao final qual foi o melhor para prever o desfecho da pesquisa, a doença hipertensiva específica da gestação.

Resultados

A amostragem foi de 86 pacientes atendidas no pré-natal de alto risco do CRESCEM, sendo que destas, 29 (34%) pacientes foram excluídas devido à gestação não ter finalizado, até o término da coleta de dados ou por insuficiência dos mesmos no prontuário. Portanto, 57 (66%) pacientes foram analisadas no decorrer da pesquisa. A média de idade das pacientes foi de 29,2 anos.

As pacientes foram divididas em dois grupos – sem complicações obstétricas durante a gestação, ou seja, aquelas que não desenvolveram a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) e aquelas com complicações obstétricas, isto é, aquelas que desenvolveram DHEG durante a gestação.

Em relação aos marcadores analisados, todos já foram explicados e definidos pontos de corte na parte dos métodos. Na tabela 1 é possível obter uma visão geral dos resultados obtidos no presente estudo.

Foi realizada análise estatística de todos os dados, apresentada na tabela 2, buscando a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo e negativo. Dentre todos os parâmetros o mais sensível para detecção de DHEG foi a ACA (anticardiolipina) IgM que apresentou um valor de 66,6%, com especificidade igualmente elevada de 64%. Os valores preditivos positivo e negativos foram respectivamente, 9 e 94%. O parâmetro que se mostrou mais específico para detectar DHEG foi o IMC elevado com 79% de especificidade, 46% de sensibilidade, 73% de preditividade positiva e 54% de preditividade negativa. O elemento com o maior valor preditivo positivo foi o cálcio sérico com valor de 90% e preditividade negativa 15%. Sua especificidade foi de 71% e sensibilidade 39%.

Discussão

A pré-eclampsia foi primeiramente descrita por Celsus, há aproximadamente 2000 anos. Apesar do longo histórico, somente nesta década a doença está sendo mais bem investigada e compreendida ⁽⁴⁾.

Walker (2000), refere que a pré-eclampsia é duas vezes mais comum em nulíparas do que em múltíparas ⁽⁵⁾, mesma afirmação que Grill et al. (2009) faz em seu artigo ⁽⁶⁾. Em nosso estudo, as primíparas desenvolveram pré-eclampsia em 50% enquanto as múltíparas em 34%.

Sibai, Dekker e Kupferminc (2005), citam em sua revisão que existe alta incidência de pré-eclampsia em mulheres jovens, com menos de 20 anos ⁽⁷⁾. Em nossa análise apenas 8% tinham menos de 20 anos, sendo que destas, 60% desenvolveram pré-eclampsia. Se

compararmos com as que tinham idade igual ou superior a 20 anos, o que representa 92% da amostra, 36% desenvolveu a doença.

A frequência de PE em mulheres com episódio prévio de PE é em torno de 15 a 25% ⁽⁸⁾. Em nossa pesquisa 28% das mulheres tinham história pregressa de pré-eclampsia, dessas 25% desenvolveram pré-eclampsia, o que concorda com os dados de Caritis et al. (1998) ⁽⁸⁾.

A similaridade entre pré-eclampsia e aterosclerose sugere que a dieta lipídica merece atenção ⁽⁴⁾. Lorentzen e colegas (1994), afirmam que pacientes com pré-eclampsia continham maiores índices de triglicerídeos e gordura no sangue do que pacientes que não desenvolveram a doença ⁽⁹⁾. Os mesmos autores afirmam ainda que esses altos níveis lipídicos antecedem o aparecimento clínico da pré-eclampsia ⁽⁹⁾.

Em nosso estudo, verificamos que entre as mulheres que continham um nível elevado de colesterol total, 50% desenvolveram a doença e 50% não a desenvolveram, demonstrando que o colesterol total não é um marcador ideal para prever o aparecimento de pré-eclampsia. A mesma conclusão foi obtida com o LDL, HDL e Triglicerídeos.

O cálcio é o nutriente que mais vem sendo relacionado com a pré-eclampsia. Alguns estudos epidemiológicos, realizados em países desenvolvidos indicam uma associação entre baixos níveis de cálcio e pré-eclampsia ⁽¹⁰⁾. Hofmeyr et al. (2010), realizou um trabalho, onde ocorreu uma redução de 32% na incidência da pré-eclampsia com a suplementação de cálcio ⁽¹¹⁾. Em nossa pesquisa, dentre as pacientes que apresentavam seu cálcio sérico alterado, a maioria, ou seja, 72% das pacientes, não desenvolveram pré-eclampsia. No entanto, assim como Belizán; Vikkar e Repke (1989) ⁽¹⁰⁾, encontramos uma associação, mesmo que baixa, entre pré-eclampsia e alteração no cálcio sérico, onde 28% das pacientes que continham seu exame alterado desenvolveram a doença.

Outro marcador que vem sendo estudado são as provas de atividade inflamatória, entre elas, a proteína C reativa (PCR). Verificamos uma relação de 40% de pacientes que desenvolveram a pré-eclampsia e tinham esse marcador alterado. Também verificamos uma baixa sensibilidade em relação a este marcador (40%) e uma especificidade mais elevada (63%).

O índice de massa corporal (IMC) materna é importante fator de risco para o desenvolvimento de pré-eclampsia e disfunção endotelial ⁽¹²⁾. Clossen (2007) realizou uma meta-análise com o objetivo de determinar a acurácia do IMC na predição da pré-eclampsia. Os resultados mostraram que este marcador é um preditor bastante fra-

co para a doença, quando considerada a população em geral. No entanto, se esta análise for restrita às mulheres de alto risco, o IMC torna-se um bom preditor para pré-eclampsia⁽¹³⁾. Em nosso estudo, dentre as mulheres que estavam com IMC acima do normal, praticamente a metade (47%) desenvolveu DHEG. No entanto, a maioria das mulheres (53%) que foram classificadas como obesas evoluíram sem a complicação estudada. Um resultado semelhante ao estudo de Crossen (2007) foi encontrado no presente estudo com alto valor preditivo positivo (73,68%) do IMC para pacientes de alto risco para o desenvolvimento de DHEG. De acordo com nossa pesquisa, o IMC apresentou baixa sensibilidade (46,67%), mas alta especificidade (79,17%).

O papel dos anticorpos anticardiolipina (ACA) como preditor para pré-eclampsia é alvo de pesquisas. Uma revisão sistemática publicada sobre testes de rastreamento para PE na população geral incluiu a pesquisa de anticorpos ACA. Concluiu que este marcador não oferecia a predição para PE adequada⁽¹⁴⁾. Dessa forma, a real associação entre as variáveis ACA e PE permanece indefinida. Esses dados diferem de nosso estudo, em que a ACA IgM foi analisada como o melhor marcador para prever pré-eclampsia, apresentando uma alta sensibilidade (66,7%) e especificidade (64,15%).

Em nosso estudo encontramos no doppler de 26 semanas, uma baixa sensibilidade (30,77%) e especificidade um pouco mais elevada (58,15%).

No nosso grupo de pacientes, a incisura uni ou bilateral nas artérias uterinas estava presente em 13 casos (24,5%) e o índice de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas foi considerado alterado em 1 caso (1,9%) no exame realizado no segundo trimestre de gestação.

Meads (2008) realizou uma grande meta-análise e indicou o doppler das artérias uterinas como preditor para pré-eclâmpsia⁽¹⁵⁾. O doppler das artérias uterinas é melhor em prever pré-eclâmpsia severa com parto prematuro do que moderada pré-eclâmpsia com parto a termo. Esta última afirmação pode explicar a divergência desses dados com o nosso trabalho, uma vez que tivemos baixa incidência de parto pré-termo (9,5%) e nenhuma pré-eclâmpsia grave (0%).

O rastreamento com o doppler das artérias uterinas, no momento, possui a melhor performance isolada, diante de todos os testes disponíveis como candidatos de preditores de pré-eclâmpsia. É sugerido que este poderia ser um teste de estratificação no cuidado pré-natal, separando em mulheres com doppler normal e anormal, mudando o cuidado para cada categoria⁽¹⁶⁾. Essa afirmação difere da nossa pesquisa, em que o preditor mais forte preditor de PE por nós encontrados foi

a ACA e não o doppler. A alteração deste exame foi relacionada com o aparecimento de PE em apenas 31% dos casos.

Albaiges et al. (2000), fala que a sensibilidade e especificidade para cada índice do doppler e desfechos são variados, mas a preditividade negativa de desfechos adversos tem sido consistentemente relatados⁽¹⁷⁾. O valor preditivo negativo encontrado em nosso trabalho foi alto, sendo de 73,53%, o que vai de encontro ao estudo acima citado.

Entre as pacientes de alto risco, o doppler é um excelente método, com alto valor preditivo negativo⁽⁶⁾, o mesmo resultado encontrado em nossa pesquisa, onde obtivemos um VPN alto (73,53%).

Em relação ao KPTT, TSH e FAN não encontramos dados na literatura que os correlacionassem com a PE, não tendo como fazer as devidas comparações com nosso estudo. No entanto nenhum se mostrou com resultados expressivos.

Diante do que foi discutido, concluímos que em nossa análise encontramos alguns marcadores com resultados semelhantes a outros estudos, como é o caso da maior frequência da pré-eclâmpsia em nulíparas e em mulheres com história pregressa de pré-eclâmpsia. No entanto, outros dados observados e descritos na literatura, como é o caso do doppler das artérias uterinas, apresentou resultado divergente ao encontrado nestes estudos.

No presente estudo vários testes foram candidatos a marcadores para pré-eclâmpsia, entretanto, apenas um se mostrou com alta sensibilidade e especificidade para a predição da doença, a anticardiolipina IgM. Poucos estudos foram feitos com ênfase neste marcador, por isso, sugerimos estudos com amostra ampliada para mostrar a real efetividade deste marcador na predição da pré-eclâmpsia.

Os outros marcadores possuem sensibilidade baixa, no entanto, o IMC, cálcio e a história da doença atual possuem alta especificidade, podendo ser considerados como possíveis marcadores para screening da pré-eclâmpsia.

Referências

- 1 – Korn D, Ferreira C. Doença Hipertensiva Específica da Gravidez. In: Krobil, E, organizador. *Condutas no Paciente Grave*. 25ed. São Paulo: Atheneu, 1999: 1181-1184.
- 2 – Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort

of Brazilian women. Hypertension Pregnancy 2001; 3:269-281.

3 – Ramos JGL, Martins-Costa S, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietzke E. Morte materna em um hospital terciário do Rio Grande do Sul – Brasil: um estudo de 20 anos. Rev. bras. ginecol. obstet. 2003; 6:431-436.

4 – Roberts JM, Balk JL, Bodnar LM, Beliza JM, Bergely E, Martinezy A. Nutrient Involvement in Preeclampsia. The Journal of Nutrition 2003; 1684-1692.

5 – Walker JJ. Pre-eclampsia. Lancet 2001; 312-313.

6 – Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallencach R et al. Potential markers of preeclampsia – a review. Reproductive Biology and Endocrinology 2009; 1-14.

7 – Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005; 785-799.

8 – Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 4:946-951.

9 – Lorentzen B, Mark JE, Clausena T, Henriksena T. Fasting Serum Free Fatty Acids and Triglycerides are Increased Before 20 Weeks of Gestation in Women who Later Develop Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy 1994; 1:103-109.

10 – Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 4:898-902.

11 – Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane review, 2010.

12 – Orcy RB, Pedrini P, Schroeder S et al. Diagnóstico, fatores de risco e patogênese da pré-eclâmpsia. Rev. HCPA 2007; 3:43-46.

13 – Cnossen JS, Leeftang MM, Haan EE, et al. Accuracy of body mass index in predicting pre-eclampsia: bivariate meta-analysis. International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2007; 1477-1485.

14 – Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. Obstet. Gynecol 2001; 5:753-759.

15 – Meads CA, Cnossen JS, Meher S, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. Health Technology Assessment 2006.

16 - Jacquemyn Y, Zemtsova O. Risk factors and prediction of preeclampsia. Acta Clinica Belgica 2010; 1-12.

17 – Albaiges G, Hannah ML, Lees C, Parra M, Nicolaidis KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of uterine arteries at 23 weeks gestation. Obstetrics & Gynecology 2000; 4:559-564.

TABELAS

Tabela 1. Relação de DHEG x Marcadores

Marcador	N*	PC**	Alteração	DHEG entre alterados
Paridade	57	≤ 1 filhos	14 (24,5%)	7 (50%)
IMC	54	≥ 33Kg/m ²	30 (56%)	14 (47%)
HDA	57	Positiva	26 (46%)	12 (46%)
CT	56	≥ 200mg/dl	10 (18%)	5 (50%)
LDL	56	≤ 130mg/dl	15 (26%)	6 (40%)
HDL	56	≤ 40mg/dl	3 (5%)	0 (0%)
TGL	56	≥ 150 mg/dl	34 (61%)	13 (38%)
PCR	56	Reagente	10 (18%)	4 (40%)
Cálcio	53	< 8,8 u/L	7 (13%)	2 (28%)
FAN	57	Reagente	4 (7%)	1 (25%)
KPTT	56	≥ 1,2 u/L	2 (4%)	0 (0%)
ACA IgG	56	Reagente	0 (0%)	0 (0%)
ACA IgM	56	Reagente	3 (5%)	2 (67%)
TSH	57	>2,5mg/dl	26 (46%)	7 (27%)
Incisura	56	Positiva	13 (23%)	4 (31%)

*N= número absoluto de pacientes. **PC= Ponto de corte.

Tabela 2. Comparação entre índices dos marcadores

	Preditividade -	Preditividade +	Especificidade	Sensibilidade
Paridade	51,43	40,91	58,06	34,62
IMC	54,29	73,68	79,17	46,67
CL	85,71	23,81	65,22	50,00
LDL	74,29	28,57	63,41	40,00
HDL	91,43	0,00	60,38	0,00
TRG	40,00	61,90	63,64	38,24
PCR	82,86	19,05	63,04	40,00
Cálcio	15,15	90,00	71,43	39,13
FAN	91,43	4,55	60,38	25,00
KPTT	94,29	0,00	61,11	0,00
IgG (ACA)	100,00	0,00	62,50	
IgM (ACA)	97,14	9,52	64,15	66,67
TSH	45,71	31,82	51,61	26,92
Incisura	73,53	18,18	58,14	30,77
IMC + PL*	50	43,47	62,58	31,25

* Associação do IMC alterado e do Perfil Lipídico (CT – LDL – HDL – TRG) alterado.

Endereço para correspondência:

Priscila Gabriella Cararo
 Rua Assis Brasil, n. 348
 Joinville– SC
 CEP: 89221510