

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

DANIEL DA SILVEIRA

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E MONITORAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA
ATRAVÉS DE UM MÉTODO INOVADOR NÃO INVASIVO EM GESTANTES

PONTA GROSSA
2016

DANIEL DA SILVEIRA

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E MONITORAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA
ATRAVÉS DE UM MÉTODO INOVADOR NÃO INVASIVO EM GESTANTES

Dissertação apresentada para obtenção do
título de mestre na Universidade Estadual de
Ponta Grossa, pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Biomédicas.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.
Co-orientador: Prof. Dr. Gustavo Henrique Friegieri Vilela.

PONTA GROSSA
2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

Silveira, Daniel da
S587 Avaliação laboratorial e monitoração da
 pressão intracraniana através de um método
 inovador não invasivo em gestantes/ Daniel
 da Silveira. Ponta Grossa, 2016.
 81f.

 Dissertação (Mestrado em Ciências
 Biomédicas - Área de Concentração:
 Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade
 Estadual de Ponta Grossa.

 Orientador: Prof. Dr. José Carlos
 Rebuglio Velloso.

 Coorientador: Prof. Dr. Gustavo
 Henrique Friegieri Vilela.

 1.Pressão intracraniana. 2.Gestação.
 3.PCR-ultrassensível. 4.Fosfatase
 alcalina. I.Velloso, José Carlos Rebuglio.
 II. Vilela, Gustavo Henrique Friegieri.
 III. Universidade Estadual de Ponta
 Grossa. Mestrado em Ciências Biomédicas.
 IV. T.

CDD: 616.075



Universidade Estadual
de Ponta Grossa



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FISIOLÓGIA E FISIOPATOLOGIA, NÚMERO DA ATA 01/2016, DO MESTRANDO DANIEL DA SILVEIRA REALIZADO NO DIA 16 DE FEVEREIRO DE 2016, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos dezesseis dias de fevereiro de dois mil e dezesseis, às 09h00min na sala 107, Bloco M, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em seção pública sob a presidência do **Professor Dr. José Carlos Rebuglio Velloso** reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação do Mestrado em Ciências Biomédicas do mestrando **Daniel da Silveira** na linha de pesquisa: Fisiologia do Metabolismo e do Sistema Imune, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): **Professora Dra. Kátia Sabrina Paludo (UEPG/PR)** e **Professora Dra. Josélia Borda Daher (UEPG/PR)**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu - se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: **Avaliação Laboratorial e monitoração da pressão intracraniana através de um método inovador não invasivo em gestantes**. Encerrada a defesa, e após reunião, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como **PROVADO** considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas. O aluno deverá entregar, no prazo estipulado no item 8 da IN 01/2015, referente a defesa de dissertação do programa com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, o aluno terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): _____

Alteração de título: sim ☐ não ☒

Novo título: _____


José Carlos Rebuglio Velloso 1- (DECLIN - UEPG)- Presidente


Kátia Sabrina Paludo 2- (DEBIOGEM - UEPG) – Titular


Josélia Borda Daher 3- (DEFAR - UEPG) Titular

Ponta Grossa, 16 de Fevereiro de 2016.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Orientador Dr. José Carlos Rebuglio Velloso, pela contribuição de seus conhecimentos e sugestões na orientação desta dissertação

À Secretaria Municipal de Saúde de Ponta Grossa, pela concessão do campo de estudo para a realização desse trabalho.

À Braincare, empresa brasileira de tecnologia médica responsável pelo desenvolvimento e a comercialização do sistema inovador para o monitoramento da pressão intracraniana (PIC) de modo não invasivo.

Ao Instituto de Física e aos professores do Instituto de Estudos Avançados de São Carlos/USP – SP, pela parceria no desenvolvimento deste estudo.

Aos amigos, familiares, professores e colegas por todo apoio, incentivo e dedicação na elaboração deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta pesquisa.

RESUMO

A hipertensão intracraniana promove diversas complicações quando instalada, podendo afetar gravemente o indivíduo acometido com sequelas permanentes, além do risco de óbito. Em se tratando de gestantes, o risco é maior ainda, devido à alta complexidade fisiológica envolvida no período gestacional. Nesse contexto, a avaliação da pressão intracraniana (PIC) pode fornecer informações importantes capazes de detectar esses problemas e com isso evitar essas complicações. No entanto, a forma invasiva como é realizado esse procedimento faz com que a utilização dessa metodologia seja bastante limitada. O uso de um método que seja capaz de gerar essas informações e ao mesmo tempo dar segurança ao paciente, não gerando complicações como infecções ou lesões decorrentes de sua forma invasiva, se faz necessário. O objetivo desse trabalho foi avaliar uma nova tecnologia para aferição da PIC de forma não invasiva em gestantes num centro municipal de saúde em Ponta Grossa, relacionando-a a dados clínicos e laboratoriais obtidos no momento da realização do procedimento. Observou-se que gestantes de baixo e alto risco apresentaram PIC elevada. Foram, ainda, encontradas diferenças significativas entre os grupos para os parâmetros laboratoriais, tais como nos níveis séricos de fosfatase alcalina e proteína C reativa - ultrasensível (PCR-us). A detecção da existência de alterações na PIC e sua relação com dados clínicos e laboratoriais, na população estudada, introduz no acompanhamento às gestantes, um parâmetro, com dados até então desconhecidos devido a limitações técnicas, que permite identificar alterações mesmo na ausência de sintomatologia e prevenir complicações relacionadas à elevação da pressão intracraniana.

Palavras-chave: Pressão intracraniana. Gestação. PCR-ultrasensível. Fosfatase alcalina.

ABSTRACT

Intracranial hypertension causes several complications when installed, it can severely affect the individual afflicted with permanent sequelae, besides the risk of death. In the case of pregnant women, the risk is even greater due to the high complexity involved in physiological pregnancy period. In this context, the evaluation of intracranial pressure (ICP) could provide important information that can detect these problems and thereby prevent these complications. However, the invasive method that this procedure is performed makes the use of this methodology very limited. It's necessary the use of a method that is capable of generating this information while providing security to the patient, not generating complications such as infections or injuries resulting from its invasive form. The aim of this study was to evaluate a new technology for noninvasively ICP measuring in pregnant women in a municipal health center in Ponta Grossa, relating it to the clinical and laboratory data obtained at the time of the procedure. It was observed that low and high-risk pregnant women showed a high in ICP. There were also significant differences between groups for laboratory parameters, such as serum levels of alkaline phosphatase and ultra-sensitive C-reactive protein (hs-CRP). The existence of changes in the ICP and its relationship with clinical and laboratory data in the population studied, introduces in the monitoring of pregnant women, a parameter with unknown data due to technical limitations, which allows to identify changes even in the absence of symptoms and to prevent complications related to elevation in intracranial pressure.

Keywords: Intracranial pressure. Pregnancy. Ultra-sensitive C-reactive protein. Alkaline phosphatase.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Experimento que quebrou uma doutrina existente na literatura médica há 230 anos	22
Figura 2 - Monitoramento da expansão craniana utilizando sensor de deformação. 23	
Figura 3 – Diferentes formas de monitorização da pressão intracraniana	24
Figura 4 - Monitor da pressão intracraniana não invasivo.....	26
Figura 5 - Monitoramento simultâneo da pressão intracraniana em paciente com hipertensão intracraniana por sensor invasivo e pelo não invasivo.....	27
Figura 6 - Morfologia de uma PIC normal e uma alterada.....	29
Figura 7- Software de aquisição e análise dos dados	40
Figura 8 – Sensor colocado na cabeça para monitorar a PIC.....	41
Figura 9 - Comparação da pressão arterial sistólica e diastólica entre gestantes de baixo risco e gestantes de alto risco.	45
Figura 10 - Análise de PCR-us entre os grupos de gestantes.....	52
Figura 11– Morfologia das ondas registradas pelo equipamento em gestantes com PIC elevada.....	56
Figura 12 – Morfologia das ondas registradas pelo equipamento em gestantes com PIC levemente elevada.	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Idade das gestantes.	43
Tabela 2 - Incidência de agravos e complicações nos grupos estudados.....	43
Tabela 3 – Dados dos registros e da entrevista com as 98 gestantes participantes da pesquisa.	44
Tabela 4 - Presença de comorbidades ou agravos no grupo de gestantes de alto risco.....	46
Tabela 5 – Análises bioquímicas e imunológica realizadas com as gestantes.	48
Tabela 6 – Avaliação do risco de parto prematuro pela análise de PCR-us.	50
Tabela 7– Avaliação do risco de eventos cardíacos pela análise de PCR-us.	53
Tabela 8 - Análises hematológicas realizadas com as gestantes.	54
Tabela 9 - Avaliação da PIC nos trimestres gestacionais	55
Tabela 10 – Correlação de Pearson entre os parâmetros avaliados.....	59
Tabela 11 - Comparação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais com os casos PIC normal, PIC levemente elevada e PIC elevada com as 98 gestantes participantes da pesquisa.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AI - aterosclerose intracraniana

AOS - apneia obstrutiva do sono

AVC - acidente vascular cerebral

CE - complacência encefálica

DCV - doenças cardiovasculares

DHEG - doença hipertensiva específica da gravidez

DMG - diabetes mellitus gestacional

FAL - fosfatase alcalina

GGT - gama-glutamilttransferase

HA - hipertensão arterial

HIC - hipertensão intracraniana

IHF - insuficiência hepática fulminante

IL-1 - interleucina-1

IL-6 - interleucina 6

IMC - índice de massa corporal

ITU – infecção do trato urinário

LCR - líquido cefalorraquidiano

MCP-1 - proteína quimiotática de monócitos-1

PA - pressão arterial

PAM - pressão arterial média

PCR - proteína C reativa

PCR-us - proteína C reativa ultrasensível

PE - pré-eclâmpsia

PIC - pressão intracraniana

TCE - trauma crânio-encefálico

Th1 - T-helper 1

Th2 - T-helper 2

TGO ou AST - aspartato aminotransferase

TGP ou ALT - alanina aminotransferase

TNF- α - fator de necrose tumoral- α

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3 OBJETIVOS	34
3.1 GERAL	34
3.2 ESPECÍFICOS	34
4 MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA	36
4.1.1 Hemograma Completo	36
4.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA POR ENSAIO IMUNOLÓGICO	36
4.2.1 Proteína C Reativa ultrasensível (PCR-us)	36
4.3 AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS DO METABOLISMO	37
4.3.1 Glicemia de Jejum	37
4.3.2 Gama-Glutamiltransferase (GGT)	37
4.3.3 Aspartato aminotransferase (TGO ou AST)	37
4.3.3 Alanina Aminotransferase (TGP ou ALT)	38
4.3.5 Creatinina	38
4.3.6 Fosfatase Alcalina (FAL)	38
4.3.7 Ureia	38
4.3.8 Lactato Desidrogenase (LDH)	39
4.4 AFERIÇÃO DA PIC	39
4.5 VERIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	41
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÕES	61
8 REFERÊNCIAS	62
ANEXOS	70

1 INTRODUÇÃO

Durante a gestação os diversos ajustes fisiológicos e anatômicos promovem rápidas e acentuadas mudanças no corpo materno. Destacam-se as modificações nas vascularizações, que provocam aumento no número de vasos, elevação do volume sanguíneo e aumento do débito cardíaco (OLIVEIRA; ARCURI, 1997; SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002). Isso pode provocar graves patologias como hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, acidentes vasculares cerebrais, parto prematuro e, possivelmente também, aumento da pressão intracraniana, caracterizando dessa forma, uma gestação como de alto risco (FUKUJIMA et al, 1996).

Estima-se que de 4 a 8 % dos óbitos maternos são consequências dessas patologias instaladas durante a gestação (FUKUJIMA et al, 1996). De acordo com o último levantamento do Ministério da Saúde o número de óbitos maternos ao longo de quase duas décadas só tem aumentado. Em 1996 foram 1520 óbitos maternos, em 2006 ocorreram 1623 óbitos e em 2013 o número de gestantes que morreram chegou a 1686 (BRASIL, 2016). Dados da Organização das Nações Unidas (ONU) mostram que de 2000 a 2013 o Brasil teve a quarta pior posição no ranking de redução de óbitos maternos no mundo, permanecendo ao lado de Madagascar e atrás apenas da Guatemala, África do Sul e Iraque (ONU, 2016).

Para reverter essa elevada mortalidade, se faz necessário identificar alterações que evidenciam a elevação desses riscos em gestantes, através de técnicas que sejam seguras, eficazes e financeiramente acessíveis.

Uma maneira de detectar precocemente esses riscos é através da monitoração da pressão intracraniana (PIC) que identifica os casos de gestantes com hipertensão intracraniana. No entanto, a maneira invasiva de monitoração pelo método atual restringe bastante seu uso, devido a riscos de lesão e infecção no paciente, não sendo, portanto, indicado para gestantes (ASEMI et al. 2013; FUKUJIMA et al, 1996; OLIVEIRA, 2000).

O equipamento de monitoração de PIC não invasivo que foi utilizado nesse estudo trata-se de um sensor fixado externamente ao crânio da gestante, ao qual é conectado a um amplificador, capaz de captar os sinais elétricos, amplificá-los e decodificá-los, gerando gráficos de PIC e suas variações (Braincare®). O uso desse método mostrou ser muito promissor para identificação de casos da PIC elevada em

gestantes de alto e de baixo risco. Sua forma não invasiva proporcionou segurança para as gestantes e permitiu conhecer dados até então desconhecidos sobre esse parâmetro.

Outros dados de avaliação clínica e laboratorial em gestantes pouco relatados na literatura e que não fazem parte do pré-natal também foram abordados neste estudo. Exemplos destes são a fosfatase alcalina e a proteína C reativa-ultrassensível, exames extremamente úteis na identificação de risco de parto prematuro, doenças cardiovasculares, entre outras.

Dessa forma, a redução de mortes maternas evitáveis, causadas por aborto, doença hipertensiva, hemorragias e infecção puerperal poderão ser alcançadas através dos parâmetros clínicos e laboratoriais utilizados no presente estudo, ao qual se destaca a inédita monitoração não invasiva de PIC em gestantes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Durante a gestação os diversos ajustes fisiológicos e anatômicos, promovem rápidas e acentuadas alterações no corpo materno, que são necessárias para a geração do feto. Essas mudanças se iniciam no momento da nidação, passa pela fase gestacional e prolongando-se até a fase final da lactação (SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002).

Uma das primeiras mudanças que ocorrem é com o sistema imunológico materno, que sofre transformações significativas para evitar a rejeição do feto. Nesse período ocorre uma mudança de um T-Helper 1 (Th1) para atividade T-Helper 2 (Th2), uma vez que, citocinas Th1 podem ter efeitos adversos negativos sobre a placenta e o feto. Essa supressão da imunidade materna específica facilita a manutenção do feto (KUZAWA et al., 2014).

Destacam-se também na gestação as modificações nas vascularizações, que ocorrem tanto no útero como na placenta, gerando inclusive um aumento no número de vasos sanguíneos e uma elevação do volume plasmático de 40 a 50%. Isso ocorre em virtude da necessidade de uma maior perfusão sanguínea que tem por objetivo atender as necessidades metabólicas de oxigenação e nutrição do feto e da gestante (SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002). Esta volemia aumentada pode,

por conseguinte, trazer modificações no sistema cardiovascular pelo aumento do débito cardíaco (OLIVEIRA; ARCURI, 1997).

A gravidez, apesar de ser um processo fisiológico, produz modificações no organismo materno que o colocam no limite do patológico, e podem resultar em complicações gestacionais, que por sua vez, são responsáveis de 4 a 8 % pelo total de óbitos maternos ((FUKUJIMA et al, 1996; SIMOLKE, COX, CUNNINGHAM, 1991; TREVISAN et al., 2002).

Um exemplo são as complicações neurológicas, que ocorrem em consequência das mudanças nos fenômenos vasculares cerebrais, sendo esse fato responsável por aumentar em até 13 vezes o risco de acidente vascular cerebral (AVC) em gestantes. Uma das causas que contribui para essas complicações pode estar ligada ao estrogênio, que dilata vasos anormais durante a gravidez, incluindo estruturas vasculares cerebrais, como malformações arteriovenosas e fístula carótido-cavernosa, contribuindo desta forma ao seu sangramento (FUKUJIMA et al., 1996).

Um fator de risco importante para AVC é a hipertensão arterial e a elevação da pressão intracraniana (PIC). Algumas das razões para o aumento da PIC é o aumento da volemia, o aumento da pressão venosa, e também o aumento do débito cardíaco, que ocorre principalmente durante o trabalho de parto, predispondo assim a gestante ao AVC. Outras condições próprias da gravidez, como eclâmpsia, coriocarcinoma metastático e coagulação intravascular disseminada podem também propiciar o sangramento intracraniano (FUKUJIMA et al., 1996).

Aproximadamente 350.000 mulheres morrem todos os anos por causas relacionadas com a gravidez no mundo todo. Entre as causas mais comuns de mortes maternas estão: doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), hemorragia, anemia grave, sepse, parto obstruído e aborto inseguro e suas complicações (MIDDENDORP et al., 2013).

A gravidez é uma condição em que pode haver mudanças substanciais na pressão arterial (PA), que decresce até aproximadamente 18-20 semanas de gestação e depois aumenta até o parto, podendo em alguns casos, transformar-se em DHEG. A DHEG é definida usando limiares de PA após 20 semanas de gestação, e se caracteriza por haver em geral, uma precoce elevação na PA e um maior aumento durante o final da gestação do que as mulheres que têm gestações normotensas. No entanto, atualmente não se tem conhecimento ainda se é o nível

da PA inicial ou a taxa de variação da PA durante a gravidez que está mais fortemente associada com resultados perinatais adversos (WALLIS et al., 2014).

A DHEG caracteriza-se como uma síndrome de HA podendo ou não ter proteinúria, com manifestação clínica ocorrendo geralmente após 20 semanas de gestação ou no final da gravidez e regredindo após o parto (BEST et al, 2013; MIDDENDORP et al, 2013). É uma das principais complicações da gravidez, causadora de mortalidade materna e perinatal, parto prematuro, retardo do crescimento fetal, descolamento prematuro da placenta, além de levar a problemas de saúde em longo prazo, como HA crônica, insuficiência renal e doenças do sistema nervoso. Tais alterações complicam até 10% de todas as gestações e cerca de 10-15% das mortes maternas em países de renda baixa e média está associada à DHEG (MIDDENDORP et al., 2013; XU et al., 2014).

DHEG é associada com edema materno, anormalidades endoteliais, disfunção renal e hepática, aumento do risco de doença cardiovascular, AVC e diabetes tipo II mais tarde na vida. Com sua progressão à pré-eclâmpsia (PE) ou eclâmpsia mesmo, a hipertensão gestacional aumenta consideravelmente os riscos de morte materna e perinatal. DHEG materna também está associada a recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, filhos com baixo peso ao nascer e aumento do risco de hospitalização por uma ampla gama de doença neonatal. A PE é a causa subjacente de cerca de 25% de todos os partos prematuros nos EUA, e é também a causa mais frequente para o nascimento prematuro sem trabalho de parto, o que representa 30-35% do total de partos prematuros (XU et al., 2014).

A PE tem sido chamada de "doença das teorias" devido a múltiplas etiologias propostas e fatores de riscos, mas a isquemia placentária parece desempenhar um papel central na patogênese, o que envolve um desequilíbrio de fatores angiogênicos circulantes e disfunções endoteliais. A causa subjacente da presente isquemia permanece desconhecida, no entanto a gravidez tem sido desde há muito tempo reconhecida como um desafio diferente para o sistema imune materno. Respostas inadequadas a este desafio imunológico são frequentemente postuladas como iniciadores primários dos múltiplos caminhos subsequentes que conduzem à PE (BEST et al., 2013). Outros fatores que contribuem para o aumento do risco de PE são: etnia, obesidade, síndrome metabólica, ganho de peso excessivo, multiparidade, hipertensão crônica, resistência à insulina, diabetes

mellitus, trombofilias, doenças cardiovasculares (DCV) e doenças auto-imunes (DANTAS et al., 2013).

Embora haja heterogeneidade fenotípica significativa em todo o espectro da PE, parentes de primeiro grau de mulheres com PE têm um aumento de 2 a 5 vezes no risco de desenvolverem essa doença. A associação de genes candidatos a PE concentraram-se em genes relacionados com o sistema renina-angiotensina, com os fatores de coagulação, com as vias do estresse oxidativo, dislipidemia e com os componentes imuno-reguladores, em particular, dentro da região do antígeno leucocitário humano. A incidência dessa síndrome é frequentemente relatada como sendo de aproximadamente 5-8% das gestações na maioria das populações, mas em uma avaliação sistemática realizada com uma população indígena americana essa prevalência chegou a 9,1% (BEST et al, 2013).

Bakker et al. (2011) demonstraram com 8623 gestantes que o aumento na pressão sanguínea durante o segundo e terceiro trimestres foi associado com recém-nascido menor no nascimento e aumento do risco de nascimento prematuro. Além disso, Wallis et al. (2015) revelaram que os fatores de risco para a PE estão associados com a taxa de aumento da PA no final da gravidez e também com o nível da pressão no início da gravidez. Estes resultados sugerem que as alterações da PA podem ser associadas com o risco de efeitos adversos em qualquer fase da gestação.

A PE é uma doença heterogênea nos seres humanos e é a principal causa de mortalidade fetal, restrição de crescimento intrauterino e de complicações maternas, em que geralmente há necessidade de interrupção precoce da gravidez. A PE aumenta os riscos de mortalidade materna nos países desenvolvidos (1,8%) e nos países menos desenvolvidos (14%) como o Brasil, sendo ela a principal causa de morbidade e mortalidade de mulheres em idade fértil em todo o mundo. Essa diferença ocorre devido ao fato de que os fatores socioeconômicos também desempenham um papel na vulnerabilidade das mulheres para desenvolvimento da PE. As mulheres com renda mais baixa têm mais dificuldade de acesso à assistência médica, diagnóstico precoce e apropriado e terapia de tratamento, e muitas vezes têm ainda uma nutrição inadequada (DANTAS et al., 2013).

As mulheres que desenvolvem PE durante a gravidez estão em maior risco de doença cardiovascular ao longo da vida. Além disso, a PE também pode ter

implicações para a saúde cardiovascular dos filhos na fase adulta, podendo duplicar o risco de AVC neles (FRASER et al., 2013).

Davis et al. (2012) publicaram uma revisão sistemática de estudos que examinam as associações de PE com os fatores clássicos de risco de doenças cardiovasculares, constatando que, os filhos expostos à pré-eclâmpsia materna apresentaram maior pressão arterial sistólica e diastólica durante a infância e a idade jovem adulta quando comparado com aqueles não expostos à pré-eclâmpsia. Essa revisão relatou ainda ter encontrado evidências em relação aos níveis lipídicos e glicêmicos que se elevam mais tarde na vida (DAVIS et al., 2012).

Três mecanismos principais poderiam explicar associações da PE materna com PA dos filhos e, possivelmente também, outras medidas de saúde cardiometabólica. Em primeiro lugar, um fator de risco familiar não genético compartilhado, pode contribuir para o estado da PE e eventos cardiometabólicos adversos. Variantes genéticas compartilhadas representando tanto a PE, quanto a saúde cardiovascular adversa, poderiam ser um segundo mecanismo potencial. Um efeito direto intrauterino também é possível. De acordo com este mecanismo, a exposição a um ambiente de pré-eclâmpsia no útero tem um efeito duradouro sobre a saúde cardiometabólica do feto, através de efeitos sobre a estrutura e a função cardíaca e vascular, bem como na função renal, na inflamação e em respostas autoimune (FRASER et al., 2013).

Asemi et al. (2013) relatam alterações metabólicas na gravidez, associando a gestação com aumento dos fatores inflamatórios, resistência à insulina, estresse oxidativo e dislipidemia. O trabalho desse autor ressalta ainda que, essa associação, pode resultar em pré-eclâmpsia, parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino, aumento do risco de baixo peso ao nascer, danos no DNA (fragmentação, apoptose, modificações na base e rupturas dos filamentos) e diabetes mellitus gestacional.

Com relação ao aumento dos fatores inflamatórios, alguns biomarcadores, como a proteína C reativa (PCR), detectam de maneira não específica o estado de inflamação sistêmica. A PCR é um componente importante do sistema imune inato e um reagente de fase aguda bem estabelecido, que avalia o baixo grau de inflamação sistêmica, cujos níveis aumentam em respostas a exposições infecciosas e não infecciosas, podendo ficar substancialmente elevada durante a infecção aguda,

principalmente pela secreção de interleucina 6 (IL-6) (BEST et al., 2013; BROWN et al., 2014).

A PCR pertence ao grupo de proteínas de fase aguda principalmente sintetizada no fígado durante o curso de inflamações agudas e crônicas, que atuam como uma parte da resposta imune não específica do corpo. O papel das proteínas de fase aguda não é completamente conhecido, a maioria deles tem as propriedades de inibidores da protease ou atuam como proteínas transportadoras (por exemplo, haptoglobina). Entre os principais estimulantes da síntese de PCR, está a IL-6, ao qual é por sua vez, estimulada pelo fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1). Todos os mediadores do processo inflamatório acima mencionados desempenham um papel importante na indução de trabalho de parto prematuro (HURAS et al., 2011).

A PCR tem sido empregada como uma medida não-específica do estado inflamatório em estudos epidemiológicos de DCV e diabetes, onde níveis elevados de PCR estão associados com risco aumentado dessas doenças (ERNST et al., 2011; BEST et al., 2013). Embora a expressão da PCR em relação à etiologia e gravidade clínica da HA e PE têm sido grandemente estudadas, há ainda uma falta de informação sobre a possível associação entre variantes genéticas de PCR e PE (BEST et al., 2013).

Segundo Azar e Mercer (2013), Ernst et al. (2011), Hooven et al. (2012) e Huras et al. (2011), em gestantes os níveis elevados de PCR têm sido associados com resultados adversos, tais como parto prematuro, pré-eclâmpsia, e restrição do crescimento fetal. Além disso, níveis elevados de PCR no sangue do cordão umbilical têm sido relatados em nascimento de bebês pequenos para a idade gestacional.

Um leve grau de inflamação está relacionado com disfunção endotelial, podendo levar à disfunção vascular e desenvolvimento placentário abaixo do ideal. Inflamação sistêmica materna pode também ser uma resposta à isquemia da placenta, devido à placentação abaixo do ideal. Posteriormente, o desenvolvimento da placenta abaixo do ideal pode predispor as gestantes a um maior risco de várias complicações gestacionais (ERNST et al., 2011).

Na inflamação aguda, a concentração de PCR pode aumentar até 1000 vezes em resposta a infecção, anoxia, trauma, queimaduras e inflamação de forma drástica, excedendo os níveis normais ($<1,0$ mg/mL) em aproximadamente de 2 à 5

horas após infecção e/ou lesão e com pico em torno de 48 horas a níveis superiores de 500 mg/mL. Esse aumento da concentração de PCR precede a ocorrência de sintomas clínicos de infecção por várias horas. Ainda que o papel causal da PCR na inflamação e na DCV permaneça controverso, elevações modestas e sustentadas (3,0-10,0 mg/mL) foram associadas com um grande número de condições médicas, como por exemplo, obesidade (BULLEN et al., 2012, HURAS et al., 2011).

Embora a PCR seja aceita como um bom marcador de inflamação aguda, particularmente dentro de infecção, seu valor na inflamação crônica depende da via de inflamação envolvido e o processo ao qual se encontra. Portanto, a presença de níveis normais ou baixos de PCR não garante a ausência de inflamação (BLASCO, 2012).

Têm-se associado fortemente os níveis de PCR com o índice de massa corporal (IMC), que pode estar relacionado à produção extra-hepática da PCR por adipócitos e outras condições como várias gestações, nascimento e complicação neonatal (BULLEN et al., 201200).

As concentrações de PCR podem também aumentar em resposta à exposição à poluição do ar. Segundo Hooven et al. (2012) há uma ligação da exposição à poluição do ar com aumento dos níveis de PCR em várias populações, incluindo adultos saudáveis, indivíduos doentes e idosos e em gestantes. Ressalta-se a importância da indução da inflamação sistêmica como um potencial mecanismo biológico através do qual a poluição do ar pode resultar em resultados adversos da gravidez.

PCR no soro materno pode também ser preditivo de funisites (inflamação no tecido umbilical) e sepsia neonatal de início precoce. Esta informação é clinicamente relevante, porque a medição da PCR é um teste não-invasivo, rápido, barato e amplamente disponível para a detecção de inflamação e dano tecidual (LEE et al., 2012).

De acordo com Kuzawa et al. (2014), mulheres grávidas apresentam níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias e fatores imunes relacionados, tais como PCR. Entretanto esse autor relata não haver ainda um consenso, visto que, foi observado por ele um aumento progressivo da PCR através das semanas de gestação, assim como, que a PCR já é elevada no início da gravidez e permanece elevada em um nível semelhante mais tarde na gravidez, ou que os picos de PCR ocorrem na metade da gravidez.

Níveis aumentados de PCR e outros marcadores inflamatórios como IL-6, TNF- α e Proteína Quimiotática de Monócitos-1 (MCP-1) foram associados com DMG em mulheres caucasianas. Diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como a intolerância à glicose durante a gravidez, e está associado a riscos, tanto a curto, quanto em longo prazo, incluindo macrossomia, trauma no nascimento, complicações metabólicas no recém-nascido, e subsequente desenvolvimento de diabetes mellitus (DM2) na mãe (KIM et al., 2014).

Possíveis mecanismos confirmam o aumento das concentrações desses marcadores com essas complicações. Um deles é que a PCR em resposta à inflamação, promove a ativação do sistema complemento. Já a IL-6, que é uma citocina inflamatória secretada por células T e por macrófagos, atua estimulando a resposta imune, e os seus níveis encontram-se elevados em indivíduos com a resistência à insulina e diabetes gestacional (KIM et al., 2014).

Ozler et al. (2015) também corroboram dessa ideia. Esse autor descreve que, níveis aumentados de TNF- α e a baixa capacidade antioxidante do soro, estão significativamente associados com o aumento do risco de desenvolvimento de DMG, ressaltando as necessidades do uso de insulina para atingir um bom controle glicêmico.

O parto prematuro é a principal causa de morte infantil nos EUA e está associado ao desenvolvimento neurológico e comportamental, com consequência em longo prazo para o sobrevivente prematuro. Entre as vias propostas que conduzem ao parto prematuro, uma inflamação e/ou infecção e doença vascular materna acumularam evidências significativas. Biomarcadores confiáveis para estas vias ajudam a identificar as mulheres em maior risco de parto prematuro e fornecem evidências sobre o mecanismo biológico subjacente (BULLEN et al., 2012).

Apesar dos cuidados obstétricos passarem por desenvolvimentos significativos nos últimos anos, a frequência de partos prematuros nos países mais desenvolvidos, tem aumentado ligeiramente. Nesses países, a prematuridade é a principal causa de complicações e mortalidade em recém-nascidos, e é responsável por 60-80% das mortes em crianças que não foram diagnosticados com algum defeito de desenvolvimento. Essa ocorrência constitui um importante problema de patologia gestacional devido ao fenômeno relacionado da prematuridade em recém-nascidos (HURAS et al., 2011).

Portanto, a prevenção de partos prematuros deve ser uma prioridade para obstetrícia. Dados científicos confirmam o importante papel das inflamações e/ou infecções ascendentes na patogênese da prematuridade e aborto espontâneo. No decurso da infecção e/ou inflamação intrauterina, os mediadores envolvidos neste processo sintetizam radicais livres que estimulam as contrações prematuras do músculo uterino (HURAS et al., 2011).

Infecção intrauterina subclínica e/ou inflamação são responsáveis por aproximadamente 25-40% dos partos prematuros, e elas são definidas por terem concentrações elevadas de citocinas, principalmente IL-6, no plasma materno e fetal. Os fetos expostos à inflamação estão em risco aumentado de terem lesão neurológica e pulmonar, síndrome da angústia respiratória, displasia broncopulmonar, sepse, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e paralisia cerebral (SOROKIN et al., 2014).

As citocinas são mediadores inflamatórios que desempenham um papel no mecanismo do parto prematuro, na inflamação pulmonar e na lesão neurológica. Essas proteínas medeiam a lesão pulmonar aguda, exacerbam a lesão pulmonar associada à ventilação mecânica, e modulam as defesas do hospedeiro. Concentrações de citocinas elevadas são observadas em secreção traqueal e também no soro de recém-nascidos com síndrome da angústia respiratória que posteriormente desenvolveram displasia broncopulmonar (SOROKIN et al., 2014).

A resposta imune pode alterar o desenvolvimento do sistema nervoso central durante a vida fetal, e foi proposto que a inflamação materna pode representar uma via pela qual os insultos infecciosos e outros podem dar origem a alterações do neurodesenvolvimento. Estudos pré-clínicos demonstraram que a ativação imunitária materna com RNA de cadeia dupla sintético causou um atraso na migração de grânulos de células do lóbulo VII do cerebelo e anomalias cerebelares, incluindo alteração no volume do vernix e diminuição do número de células de Purkinje (BROWN et al., 2014).

Outros métodos têm sido aplicados para a monitoração bioquímica do risco de nascimento prematuro, destacando-se a dosagem de fosfatase alcalina (FAL). Essa enzima é sintetizada por diversos órgãos como: ossos, fígado, intestino e placenta, e é responsável por remover grupos fosfato de diversas moléculas diferentes, incluindo nucleotídeos e proteínas. Com ela tem-se conseguido avaliar de uma forma bastante fidedigna as gestantes em risco. Entretanto, na literatura há

poucos relatos sobre a marcação dos níveis da FAL no soro de mulheres grávidas com sintomas de ameaça de parto prematuro (HURAS et al., 2011).

As diversas situações descritas anteriormente, que podem ocorrer durante a gestação, como inflamação/infecções, complicações metabólicas ou hipóxia e aumento da PA podem ocasionar lesões neurológicas cerebrais, que na grande maioria das vezes, acabam levando ao aumento da PIC. Dentro de certos limites, mesmo havendo aumento da PIC, algumas adaptações fisiológicas ocorrem na tentativa de compensar esse aumento da PIC (BARBOSA; CABRAL, 2003).

A PIC é a pressão encontrada dentro da caixa craniana, que contém em seu interior o cérebro, o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o sangue, numa proporção de aproximadamente 80%, 10% e 10% respectivamente. Fisiologicamente a PIC varia de 5 a 15 mmHg e esse valor vem da relação entre a caixa craniana e volume da parte interna do crânio e a elevação sustentada da PIC acima de 15 mmHg é a condição patológica definida como hipertensão intracraniana (HIC). Havendo alteração de volume em qualquer um dos componentes do interior do crânio, os mecanismos compensatórios são ativados numa tentativa de normalizar esses valores, sendo a redução do volume do líquido responsável por até 30% da redução do volume total, através do deslocamento para o espaço espinhal subaracnóide ou absorvido pelas granulações aracnóides. Não ocorrendo sucesso nesse mecanismo de compensação, uma hipertensão intracraniana pode ocorrer. Uma vez que a pressão intracraniana esteja elevada, pode ocorrer uma diminuição da perfusão tecidual, levando ao agravamento do dano celular por isquemia, e consequente morte encefálica (CARLOTTI, COLLI, DIAS, 1998; GIUGNO et al., 2003; MIZUMOTO, TANGO, PAGNOCCA, 2005).

O encéfalo é um órgão elástico que, em condições normais, pode modificar seu volume discreta e rapidamente pela alteração do conteúdo de líquido e/ou de sangue, eventualmente alterando a PIC, dependendo da complacência encefálica (CE). A CE, também citado como elastância, pode ser compreendida como a medida da viscoelasticidade, ou da rigidez, do tecido nervoso. Em termos matemáticos, elastância representa a variação volumétrica observada em resposta à modificação da pressão de um corpo elástico, enquanto complacência expressa a relação inversa. Em termos biológicos, o conceito exprime capacidade de compensar um incremento volumétrico dentro do crânio, particularmente útil em condições patológicas (MIZUMOTO, TANGO; PAGNOCCA, 2005).

Esse entendimento sobre a PIC foi fortemente embasado pela doutrina de Monro-Kellie que se iniciou em 1783 e que postulava ainda que: quando a caixa craniana está intacta, a soma dos volumes de sangue do cérebro e LCR é constante. Por conseguinte, um aumento de um componente deve ser compensada pela redução de um dos outros dois (sangue ou LCR), não ocorrendo isso, um quadro patológico se instalaria no indivíduo. Este princípio implica também que o volume craniano após o fecho das fontanelas é constante, isto é, não há nenhuma deformação craniana em adultos devido a um aumento ou a diminuição dos componentes intracraniano (MASCARENHAS et al., 2012).

No entanto em 2012, Mascarenhas et al. publicaram um trabalho que refutou essa doutrina perdurada por mais de 150 anos ao demonstrar (Figura 1) que o crânio não é uma estrutura totalmente rígida, e sim que tem uma certa elasticidade, e também que os pulsos da pressão existentes em seu interior leva a variações no volume da caixa craniana.

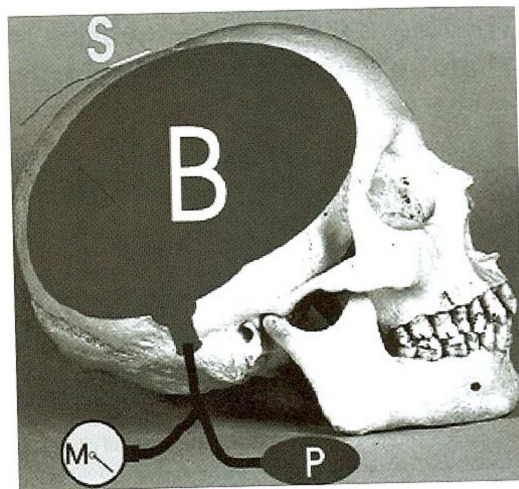


Figura 1 - Experimento que quebrou uma doutrina existente na literatura médica há 230 anos
Fonte: MASCARENHAS et al., 2012

A Figura 2 mostra o resultado desse experimento, que comprovou a variação do volume craniano analisada. Através de um sensor de deformação, o aumento da PIC foi verificado por meio do uso de um balão posicionado no interior do crânio, que era insuflado com ar, e causava variação da pressão interna (MASCARENHAS et al., 2012).

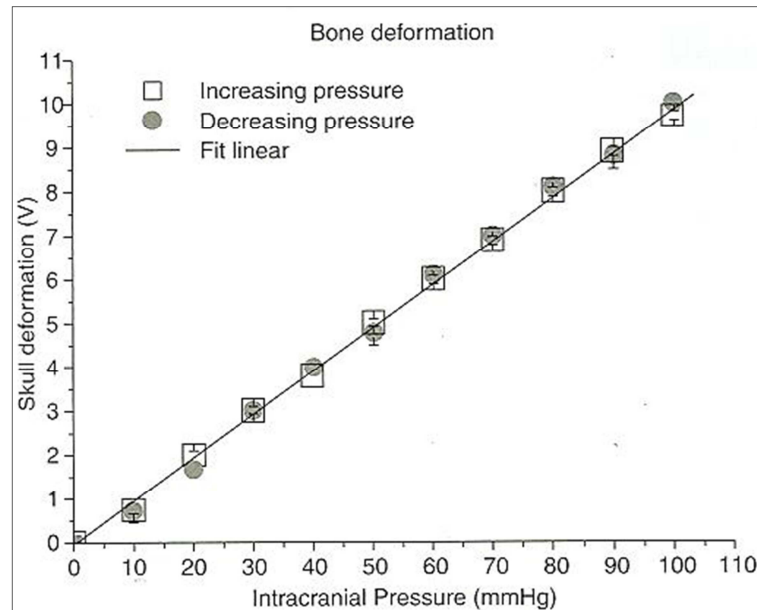


Figura 2 - Monitoramento da expansão craniana utilizando sensor de deformação.

Fonte: MASCARENHAS et al., 2012.

Nota: Deformação detectada pelo sensor (eixo vertical) é proporcional os aumentos de pressão (eixo horizontal).

O mesmo trabalho abordou ainda o desenvolvimento do sensor para monitorizar a PIC, que detecta as pequenas variações (micrómetros) no volume do crânio através de um sistema minimamente invasivo que utiliza um sensor diretamente sobre a superfície do crânio de ratos. Para isso um procedimento para abertura das estruturas que recobrem o crânio foi necessário. (MASCARENHAS et al., 2012).

Entre os métodos convencionais de monitoramento PIC (Figura 3), utilizam-se técnicas invasivas com inserção de sensores dentro do crânio (ventrículo, parênquima ou espaços subaracnóideo subdural ou extradural) que permitem o registro da PIC (BRATTON et al., 2007). O método mais utilizado é o intraventricular, que além do monitoramento, possibilita a drenagem de líquido através de uma cânula que comunica os ventrículos ao meio externo. A retirada de líquido é muito importante porque propicia o controle rápido da HIC, porém é o método que apresenta maiores índices de infecções (CANGUSSU, 2006; GOMIERO; GUERREIRO, 2013).

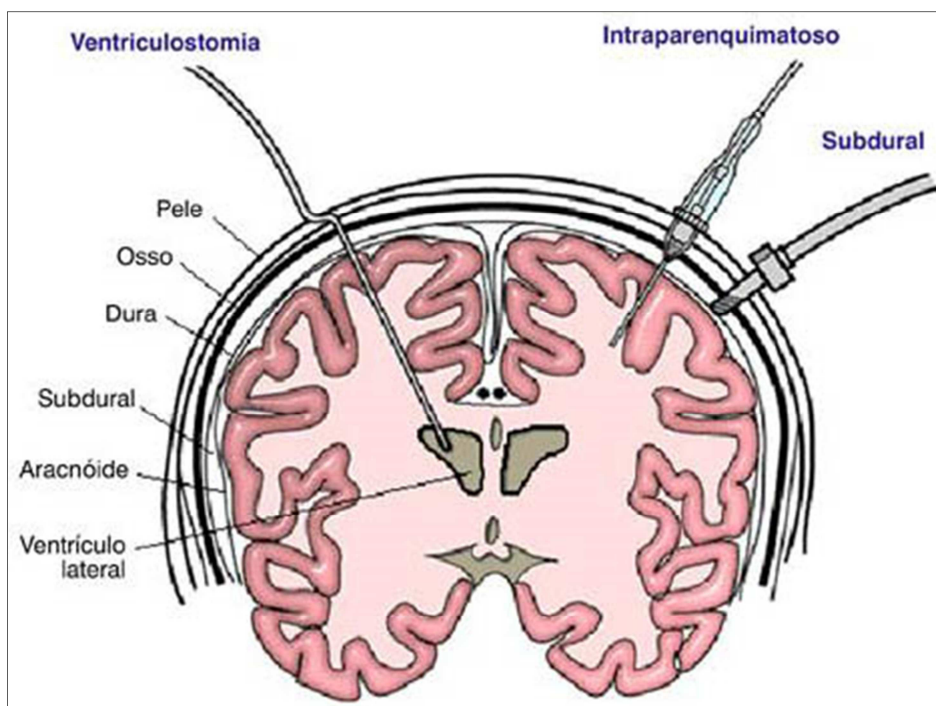


Figura 3 – Diferentes formas de monitorização da pressão intracraniana
Fonte: GIUGNO et al, 2003.

As complicações que ocorrem com o uso de monitores para registro da PIC geralmente estão relacionadas com a realização de uma perfuração na caixa craniana e, na maioria das situações, da dura-máter, para a instalação do sensor (FRIEDMAN; VRIES, 1980; GUYOT et al., 1998; MUNCH et al., 1998; NARAYAN et al., 1982; NORTH; REILLY, 1986; PARAMORE; TURNER, 1994; STANGL et al., 1998; SUNDBARG; NORDSTROM; DERTROM, 1988; WAHLSTRÖM et al., 2005). Esses métodos incluem trepanação craniana e inserção de um sensor no sistema nervoso central para realização da medida. Essa forma invasiva submete o paciente a riscos de precipitação de graves complicações potenciais como: hematoma intracraniano, agravo do edema cerebral, danos no parênquima, hemorragia intracerebral e infecção intracraniana (GOMIERO e GUERREIRO, 2013; OLIVEIRA, 2000). A mais comum dessas complicações é a infecção intracraniana, reportada em até 8% dos pacientes monitorados com sensores intraparenquimatosos e subaracnóideos (PITLYK et al., 1985) e 26,6% em monitorações intraventriculares (CANGUSSU, 2006), embora esta taxa possa variar de 0% a 53% (HONG, TU et al., 2006).

O objetivo do monitoramento intensivo é manter adequadas as taxas de perfusão e de oxigenação cerebrais e evitar lesões secundárias enquanto o cérebro

recupera-se. Vários estudos têm mostrado que a PIC aumentada está correlacionada com mau prognóstico em pacientes com trauma crânio-encefálico (TCE) grave (BECKER et al, 1997; LUNDBERG; TROUPP; LORIN, 1965; MARMAROU; ANDERSON; WARD, 1991; MILLER et al., 1981; NARAYAN et al., 1981).

Acrescentando aos riscos já relatados acima pelo uso da técnica invasiva, normalmente os pacientes ficam monitorados por vários dias, ocasionando com isso, um problema ainda maior para os sistemas invasivos. O aumento do número de dias de monitoramento provoca o aumento da taxa de infecções e, além disso, esses sensores invasivos apresentarem o grave problema de perderem a calibração, sendo necessária a retirada e reimplantação, mais uma vez aumentando os riscos aos pacientes. Esses sensores por permanecerem fixos em uma região específica tem também o grave problema de não detectar alterações de pressões de outras áreas do encéfalo, detectando variações apenas após a hipertensão atingir todo o interior craniano. Em relação aos aspectos financeiros, estes métodos são dispendiosos para o sistema público de saúde, em virtude de serem na grande maioria tecnologias importadas, tornando o monitoramento da PIC caro e inviável para o Sistema Único de Saúde (GOMIERO; GUERREIRO, 2013; VILELA, 2010).

Os riscos e custos dos sistemas atuais de monitoração da PIC impossibilitam o uso corriqueiro, assim como a utilização acadêmica dos monitores de pressão intracraniana, o que torna necessário um novo método que seja seguro, de fácil utilização, não invasivo e com baixo custo. Este novo sistema foi desenvolvido pela equipe dos Professores Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela do Instituto de Estudos Avançados de São Carlos/USP e empresa Braincare® (criada com financiamento de verba pública específica para tal fim, com fonte no Ministério da Saúde e Fundação de Amparo à pesquisa de São Paulo) e encontra-se em fase de divulgação e disseminação na comunidade médica-científica tendo registro de patente no Brasil (PI0802279-8A2) e EUA (US20110224595A1) (MASCARENHAS; VILELA, 2012).

Esse equipamento não invasivo criado para monitorar a PIC em humanos é composto por um sensor de deformação (constituído por um extensômetro elétrico de resistência) fixado em um aparato mecânico, que toca a superfície do couro cabeludo na região parietal lateralmente à sutura sagital (Figura 4). O dispositivo criado é capaz de monitorar pequenas variações resultantes nas dimensões do

crânio em alterações de pressão sofridas em seu interior, sem a necessidade de incisão cirúrgica ou tricotomia do indivíduo (MASCARENHAS; VILELA, 2012).



Figura 4 - Monitor da pressão intracraniana não invasivo.
Fonte: GOMIERO; GUERREIRO, 2013.

Foi realizada a confirmação da eficiência dos novos sensores por meio da comparação do método não invasivo com o método invasivo (intraparenquimatoso) para monitorar a PIC. A figura 5 ilustra a comparação realizada durante o monitoramento de um paciente vítima de traumatismo craniano que apresentava quadro de hipertensão intracraniana (PIC ~80mmHg). O resultado demonstrou eficiência do método não invasivo para monitorar a pressão intracraniana e boa reprodutibilidade em seus resultados (GOMIERO; GUERREIRO, 2013).

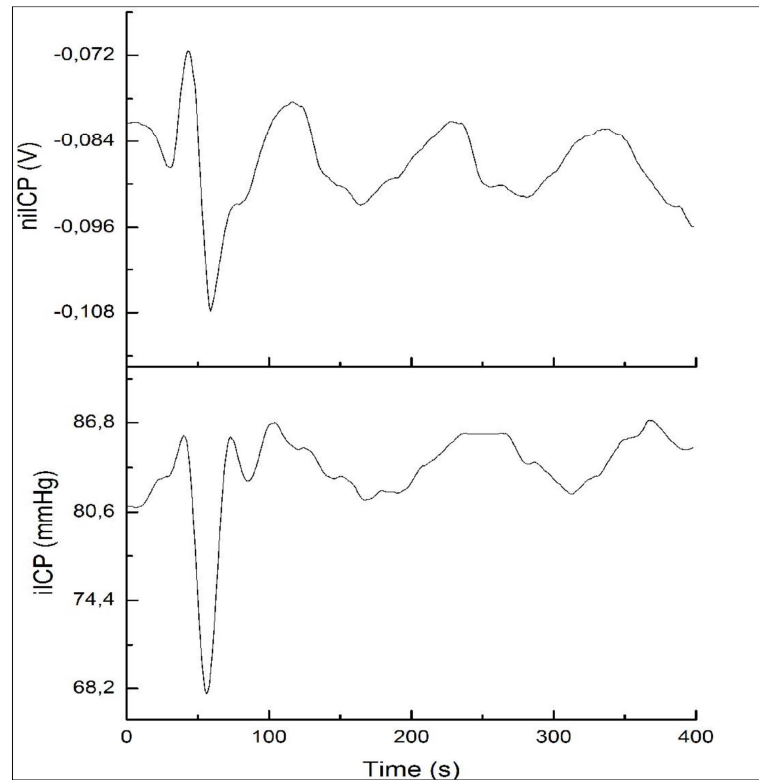


Figura 5 - Monitoramento simultâneo da pressão intracraniana em paciente com hipertensão intracraniana por sensor invasivo e pelo não invasivo.

Fonte: GRUPO DE ESTUDOS DA PRESSÃO INTRACRANIANA.

Nota: É possível observar nesta figura que o sistema não invasivo foi capaz de monitorar a pressão intracraniana, apresentando a mesma tendência do método invasivo, demonstrando com isto, a eficiência do método.

Outros métodos para monitoramento da PIC de um modo não invasivo têm sido propostos recentemente. Os principais métodos não invasivos estudados e apontados como ferramenta para diagnóstico são: radiografia simples do crânio, tomografia axial computadorizada, ressonância magnética nuclear, angiografia cerebral, doppler transcraniano, interferometria holográfica. Entretanto muitos deles detectam a PIC nos casos mais graves ou possuem um alto custo, restringindo assim o uso deles (GOMIERO; GUERREIRO, 2013).

Vários pesquisadores, principalmente os da Universidade de Cambridge – Inglaterra vem destacando diversos estudos na análise da morfologia da onda da pressão intracraniana (CZOSNYKA et al., 2006; DALEY et al., 2005; GUENDLING et al., 2006; HUTCHINSON et al., 2013). Czosnyka et al. (2006), apontam que o valor absoluto não é a característica mais importante no monitoramento da pressão intracraniana e relatam, ainda, que o estudo da morfologia do sinal da pressão intracraniana, fornece uma dinâmica da variação da pressão intracraniana e o

estado da complacência cerebral. Essas informações são de grande importância para a definição do melhor procedimento a ser adotado e também do prognóstico do paciente (FRASER et al., 2013; GOMIERO; GUERREIRO, 2013; HUTCHINSON et al., 2013).

Em um ciclo de pulso, uma onda a uma velocidade de 25 mm/s revela três ondas principais, conhecidas como P1, P2 e P3 (Figura 6). Semelhante como uma pedra atirada na superfície de um lago, a passagem de pulsos de sangue através da circulação cria ondas secundárias que se difundem e reverberam. A onda P1 representa a transmissão e dissipação da onda de pulso para o interior do crânio e tem maior amplitude em relação às outras, em condições normais de complacência. As ondas P2 e P3, também chamadas de *tidal wave* e *dicrotic wave*, respectivamente, representam a propagação e reverberação da onda de pulso e estão relacionadas à elastância cerebral, têm amplitude menor que a primeira, sendo vistas graficamente uma subsequente à outra (CITIN, 2005).

Desta maneira, em condições de menor complacência cerebral, ocorre um aumento na densidade cerebral, e as ondas se propagam mais rapidamente, aproximando-se da amplitude da onda de pulso, o que graficamente se traduz pela equivalência ou superioridade do tamanho da onda P2 em relação a P1. Este aspecto tem grande importância na interpretação da monitoração contínua da PIC, uma vez que o diagnóstico da perda dos mecanismos de controle da PIC está próximo, mesmo quando os valores absolutos estão dentro dos limites considerados como normal (CITIN, 2005).

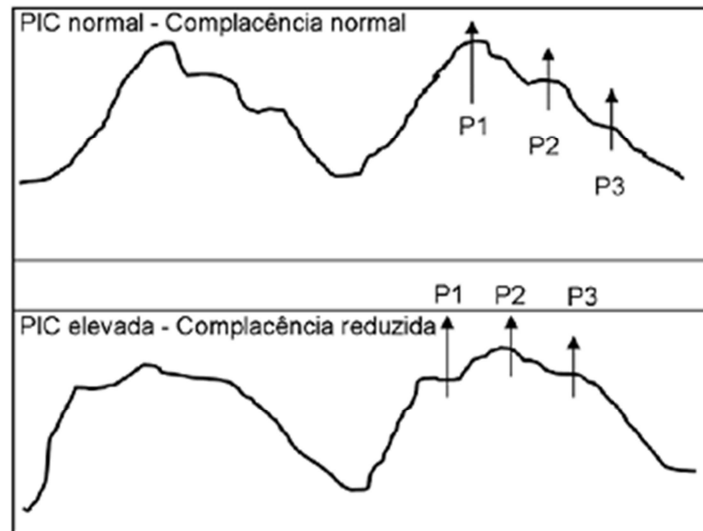


Figura 6 - Morfologia de uma PIC normal e uma alterada.
Fonte: CITIN, 2005.

Entre as manifestações mais conhecidas da HIC podemos destacar as cefaleias, alterações visuais, enjoo, vômitos, tonturas, podendo esses sintomas acometer tanto crianças, quanto adultos. Nos casos mais graves, destacam-se ainda os distúrbios psíquicos, a paralisia do VI nervo craniano (desvio medial do olho) ocasionados por essa elevação e perda permanente da visão, sendo que essa última pode afetar até 30% dos pacientes (CARLOTTI; COLLI; DIAS, 1998).

Na população pediátrica, os sinais e sintomas de HIC podem ser variáveis. As crianças podem descrever sintomas visuais incluindo perda transitória visual, fotofobia, e "luzes cintilantes com centros de cor". Dor de cabeça é o principal sintoma em crianças e tem sido documentada em 62-91% dos casos. Além disso, nelas a HIC pode imitar uma lesão na fossa posterior com ataxia, paralisia facial, rigidez de nuca e torcicolo (ANDREWS; LIU; KO, 2014).

Os pacientes com PIC grave tem alteração da função neurológica através da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e apresentam alto risco de desenvolver síndromes herniativas potencialmente fatais, que necessitam ser reconhecidas rapidamente, e precisam de esforços imediatos para reduzir a PIC e mantê-la em níveis aceitáveis. Não se sabe precisamente quais são esses "níveis aceitáveis", principalmente em crianças, mas acredita-se que níveis de 20 a 25 mmHg devem ser considerados como o limite superior, acima desses valores medidas adicionais

para a redução da PIC devem ser implementadas imediatamente (BARBOSA; CABRAL, 2003).

HIC idiopática, ou pseudotumor cerebral, é uma desordem neurológica debilitante caracterizada por pressão intracraniana elevada de causa desconhecida ou por edema da papila. HIC se manifesta principalmente por fortes dores de cabeça e muitas vezes com deficiência visual causada pelo aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano no nervo óptico. HIC pode ocorrer tanto em homens e mulheres de uma ampla faixa etária, embora seja mais frequente em mulheres com excesso de peso em idade fértil, com uma incidência de cerca de 23 por 100.000, e a prevalência está prevista a aumentar em conjunto com a epidemia global de obesidade (ALPERIN et al., 2013; SINCLAIR et al., 2010).

Por definição, HIC idiopática abrange pacientes com aumento da PIC isolada e que não estão relacionados com algum processo intracraniano de trombose venosa cerebral ou um processo meníngeo. Além disso, os pacientes que desenvolvem uma síndrome de HIC secundária a certos medicamentos também não são convencionalmente classificados com HIC idiopática (BRUCE; BIOUSSE; NEWMAN, 2011).

Outras situações como a apneia obstrutiva do sono (AOS) pode estar relacionada com alguns estados em que a PIC se torna elevada. AOS é uma condição comum em que existem limitações parciais ou completas e intermitentes no fluxo de ar, com hipóxia e despertares simpáticos associadas durante o sono. AOS está relacionada com a obesidade, a idade, o sexo, e na pós-menopausa em mulheres, e é comum em pacientes com HIC. Como AOS é conhecida por causar aumentos intermitentes na PIC, tem sido postulado por desempenhar um papel na patogênese da HIC em pacientes que tenham coexistindo AOS (THURTELL et al., 2013).

Nos últimos anos, os dados específicos por sexo sobre incidência de AVC, prevalência, subtipos, gravidade e letalidade tornaram-se disponíveis em diferentes partes do mundo. Dado importante é que os AVCs são mais comuns entre os homens, no entanto, as mulheres são mais gravemente doentes quando acometidas (Pu et al., 2013).

Pu et al. (2013) relatam em seu trabalho os principais estudos e apontam a predominância do sexo feminino em aterosclerose intracraniana (AI). Tais pesquisadores relatam, ainda, um estudo de autópsia que mostrou que a diferença

entre os sexos em AI foi influenciada pela idade, a partir da quarta a sexta décadas de vida, a percentagem de mulheres sem aterosclerose cerebral foi maior do que os homens, mas a partir de 65 anos de idade a frequência de lesões ateroscleróticas foi a mesma nos dois sexos.

Embora a etiologia precisa que conduz à PIC elevada seja em grande parte desconhecida, possíveis mecanismos estão relacionados com a perturbação da homeostase do LCR e da hemodinâmica venosa. Perda da homeostase do LCR é apontada como consequência da absorção reduzida do LCR e/ou aumento da formação do LCR. Os mecanismos relacionados com a deficiência na hemodinâmica venosa podem ter origem intrínseca (por exemplo, estenose) e/ou origem extrínseca (por exemplo, seios da face comprimidos ou aumento da pressão venosa). Embora estas etiologias sejam listadas como mecanismos separados são plausível que os dois tipos estejam interligados, como o aumento da pressão venosa que reduz a absorção do LCR (ALPERIN et al., 2013).

Crise hipertensiva é uma situação crítica, e muitas vezes, requer tratamento imediato com redução da pressão arterial para proteger órgãos internos. Encefalopatia hipertensiva é uma das condições mais críticas em uma crise como essa, pois pode levar à hemorragia cerebral, perda de consciência, coma, e possivelmente, até mesmo a morte. Várias doenças podem levar à hipertensão secundária crítica, que por sua vez, pode causar crise hipertensiva até mesmo em adultos jovens (OGAWA et al., 2011).

A HIC tem origem a partir do acúmulo de diversos líquidos, alguns exemplos são: edema do líquido extravascular (formado a partir de traumas), do líquido (hidrocefalia), e do sangue intravascular (inchaço encefálico ou inchaço do cérebro) ou extravascular (hematomas extradural, subdural ou intraparenquimatoso). Esse acúmulo de líquidos prejudica a autorregulação vascular encefálica, podendo reduzir a pressão de perfusão cerebral de modo dependente da pressão arterial média e diminuir a complacência encefálica (MIZUMOTO et al., 2005).

Essa redução da perfusão e da complacência pode limitar ou impedir o fluxo sanguíneo cerebral, podendo ainda, causar a morte por herniações de estruturas encefálicas. Há mais de 80 anos, se reconhece que o exame clínico não é parâmetro confiável para detecção de HIC. Utilizando-se apenas esse critério, ela só é detectada em fase avançada, quando já há intenso sofrimento encefálico, ou quando a herniação e a morte são inevitáveis (GUERRA et al., 2010).

Guerra et al. (2010) mencionam que a HIC elevada está associada a um pior resultado neurológico ou a maior mortalidade. Além disso, descreve que a monitoração da PIC tem sido associados aos melhores resultados descritos na literatura em pacientes pediátricos com traumatismo crânio-encefálico (TCE) grave.

Tem se estabelecido que somente lesões em partes do cérebro ocorrem em virtude de uma lesão primária. Além do impacto inicial, outros insultos secundários ocorrem nas primeiras horas e nos dias subsequentes e se associam ao impacto inicial como responsáveis pelas lesões cerebrais pós-traumáticas (BRATTON et al., 2007).

Uma revisão sistemática publicada em 2005 por Lueck e Mcilwaine apontou uma forte associação entre a obesidade e HIC (maior do que 93% dos casos), sugerindo a perda de peso como tratamento para redução da HIC. Nesta revisão um estudo relatou uma melhora subjetiva do papiledema em nove pacientes com uma dieta de baixa caloria. Esse estudo se baseou na observação subjetiva da papilledema e incluiu pessoas com hipertensão intracraniana idiopática recém-diagnosticada (SINCLAIR et al., 2010).

Insuficiência hepática fulminante (IHF) é uma condição drástica definida pelo desenvolvimento de encefalopatia e coagulopatia complicada por lesão hepática aguda. IHF resulta na insuficiência progressiva de múltiplos órgãos com um forte impacto no cérebro. Edema cerebral é um achado frequente, ocorrendo em até 80% dos pacientes com encefalopatia grau IV (coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor), o que acaba por conduzir a HIC. Estas condições são as principais causas de morte em IHF (FILHO et al., 2006).

Existe uma estreita relação entre o processo que resulta em edema cerebral e a patogênese da encefalopatia hepática. O tratamento de pacientes com IHF destina-se principalmente para prevenir ou reverter o aumento da PIC associado com o tratamento de suporte para a falha de outros órgãos. Nos casos mais graves de IHF, o tratamento definitivo indicado é o transplante de fígado. Durante o transplante de fígado, os pacientes podem desenvolver súbita redução da taxa de perfusão cerebral e oxigenação, devido principalmente, à combinação do aumento da PIC, da hipotensão e da terapia de monitorização agressiva (por inserção de sensores intracranianos) (FILHO et al., 2006).

Com relação aos tratamentos atuais para redução da PIC, têm-se associados a eles eventos adversos graves. Hiperventilação indiscriminada pode

levar à isquemia cerebral, manitol pode causar insuficiência renal e elevação rebote da PIC e os barbitúricos estão associados com a depressão cardiovascular e coma prolongado (FILHO et al., 2006).

A monitorização da PIC mesmo sendo mais amplamente estudada e utilizada, tem sua indicação bastante limitada, devido ao seu procedimento invasivo. Todavia, nos casos em que são utilizados, como por exemplo, em TCE, a redução da mortalidade cai de 50% para 36% (MARSHAL et al., 1991).

Essa monitorização pode ser útil em várias outras situações ainda não padronizadas como nos pós-operatórios de hematomas espontâneos, tumores, pacientes com encefalites e acidentes vasculares isquêmicos (GIUGNO et al., 2003). Além disso, pode também pode ser útil na prevenção de complicações em diferentes condições clínicas, tais como no acompanhamento de gestantes durante o pré-natal, a fim de reduzir, monitorar e até mesmo poder avaliar precocemente qualquer alteração que ela possa vir a ter no futuro.

A realização do pré-natal representa papel fundamental em termos de prevenção e/ou detecção precoce de patologias tanto maternas como fetais. O acompanhamento pré-natal aumenta as possibilidades de um desenvolvimento saudável do feto e reduz os riscos para a gestante, pois permite identificar doenças que já estavam presentes no organismo, porém, evoluindo de forma silenciosa, como a HA, DM, DCV, anemias, problemas fetais, como más formações, entre outras.

Entretanto, a monitoração da PIC e a análise laboratorial de alguns parâmetros, como proteína C reativa – ultrassensível (PCR-us) e FAL, não fazem parte do esquema do acompanhamento das gestantes preconizados no pré-natal. E esses exames muitas vezes podem indicar importantes situações de risco, como já destacados nesta revisão bibliográfica.

Sendo assim, o presente estudo teve o propósito de avaliar os perfis de pressão intracraniana de gestantes, em situações normais e em condições alteradas, ou seja, em gestações de baixo ou alto risco, por meio de detecção e monitoramento da PIC utilizando um método não invasivo, e também, de avaliar a contribuição da realização de análises laboratoriais não corriqueiras em gestantes com as dosagens de PCR-us e FAL.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a PIC em gestantes de baixo risco e gestantes de alto risco, através do Monitor de Pressão Intracraniana Não Invasivo com Software Braincare®.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Observar se há alterações da PIC e PA nos diferentes trimestres de gestação.

3.2.2 Avaliar por meio de questionário elaborado, informações relevantes à fatores de risco pré-existentes nas gestante, tais como tabagismo, tratamentos farmacológicos, existência de morbididades.

3.2.3 Avaliar laboratorialmente as gestantes por meio de técnicas hematológicas e bioquímicas.

3.2.4 Relacionar os dados laboratoriais com os resultados da avaliação da PIC e da PA.

3.2.5 Associar os dados laboratoriais com os trimestres gestacionais.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo contou com a aprovação pela Secretaria Municipal de Saúde de Ponta Grossa, por meio de documentação oficial registrada na Prefeitura desta cidade (Anexo D) e também com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do setor de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual de Ponta Grossa sob o parecer nº 734.587 em 23/07/2014 (Anexo C), segundo normas vigentes do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, por meio da Plataforma Brasil.

Tendo a parceria sido firmada e a aprovação ética para realização da pesquisa, a mesma se deu em gestantes atendidas pelo Sistema Municipal de Saúde, com capacidade legal em aceitarem participar como voluntárias da pesquisa, após serem informadas sobre os objetivos da mesma. Cada gestante participou

uma única vez da pesquisa, sendo, portanto, gestantes diferentes a cada trimestre. O cálculo para a determinação da amostra foi realizado considerando-se um erro de 5% e níveis de confiança de 95%.

Estabeleceram-se critérios de inclusão e exclusão neste estudo com as participantes da pesquisa. Os critérios de inclusão foram: gestantes com idade igual ou superior a 18 anos, gestantes com idade inferior a 18 anos autorizadas pelos pais ou responsáveis para fornecer as informações e permitir a realização dos exames e gestantes que aceitaram participar da pesquisa como voluntária mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo A).

Como critério de exclusão, as seguintes condições foram definidas: gestantes que no momento da abordagem encontravam-se impossibilitadas por alguma condição física (como trauma, acidente ou cirurgia), gestantes menores de 18 anos não autorizados por seus pais ou responsáveis, gestantes que foram entrevistadas e/ou tiveram seus exames realizados e que em algum momento da pesquisa decidiram não mais participar e gestantes que não concluíram todas as etapas da pesquisa (entrevista, coleta de dados, aferição da PIC, determinação da PA e realização dos exames laboratoriais).

As entrevistas (coleta de dados), realização dos exames de aferição da PIC, PA e os exames laboratoriais foram realizados no período de setembro de 2014 a julho de 2015. Paralelamente às entrevistas, realizou-se a aferição da PIC utilizando-se a nova tecnologia não invasiva proposta pelos pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP - São Carlos/SP). As entrevistas ocorreram de maneira padronizada, utilizando como instrumento de coleta de dados uma ficha (ANEXO B), sem interferir nas respostas das participantes. As gestantes responderam às perguntas e tiveram esclarecimento quando houve dúvidas sobre o entendimento de algumas questões contidas nesta ficha.

Solicitou-se aos médicos que as acompanhavam, a prescrição da realização laboratorial de exames hematológicos (hemograma completo), bioquímicos (glicose, gama glutamil transferase, fosfatase alcalina, transaminases, ureia e creatinina) e imunológicos (PCR-us). Esses exames realizados no laboratório da rede pública de saúde de Ponta Grossa, seguindo-se os protocolos já padronizados pelo estabelecimento. Os resultados desses exames foram disponibilizados para o acompanhamento das gestantes que puderam passar por avaliação médica quando necessário, além de fazerem parte dos dados da pesquisa.

Todos os dados coletados foram registrados em planilhas do Microsoft Excel® 2013, incluindo as informações mais relevantes do estado de saúde das gestantes através da análise dos prontuários médicos no local.

No total foram 94 gestantes entrevistadas (73 consideradas como alto risco e 21 consideradas como baixo risco) que tiveram seus exames laboratoriais realizados, PIC monitorada e pressão arterial determinada. Para o grupo de alto risco, foram 6 gestantes no primeiro trimestre (1 a 3 meses de gestação), 31 no segundo trimestre (4 a 6 meses de gestação) e 36 no terceiro trimestre (7 a 9 meses de gestação). Já para o grupo de baixo risco foram 5 gestantes no primeiro trimestre, 8 no segundo e 8 no terceiro.

A caracterização da gestação de alto risco ocorreu quando gestantes atendidas pela atenção básica da rede pública de saúde (normalmente postos de saúde) eram identificadas com alguma alteração e/ou complicação, sendo então, encaminhadas para um centro especializado. Nesse centro, após uma avaliação por médicos especialistas, se o risco era confirmado, a gestante continuava sendo atendida nesse local, caso contrário, retornava para o local inicial de encaminhamento. Dessa forma, a caracterização de risco era realizada sempre por dois médicos, sendo um da atenção básica e outro da atenção especializada.

4.1 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

4.1.1 Hemograma Completo

Realizou-se a contagem hematológica das amostras de sangue total (EDTA) no contador hematológico automatizado Sysmex® XS-1000i, e a contagem diferencial de leucócitos foram realizadas leitura de lâmina corada pelo método de May-Grünwald-Giemsa em microscópio óptico (LEWIS; DACIE; BAIN, 2006).

4.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA POR ENSAIO IMUNOLÓGICO

4.2.1 Proteína C Reativa ultrasensível (PCR-us)

A PCR-us foi determinada pelo kit específico da DiaSys® (Diagnostic systems GmbH & Co.KG) com o equipamento Cobas® e411 do fabricante Roche empregando-se metodologia turbidimétrica. As partículas do látex recobertas com anticorpos anti-PCR humana são aglutinadas por PCR presente na amostra. O processo de aglutinação provoca um aumento na absorbância proporcional à

concentração conhecida (PCR ULTRASSENSÍVEL, 2008/9). Este ensaio foi realizado com controles normais e patológicos juntamente com as amostras.

4.3 AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS DO METABOLISMO

As dosagens séricas de parâmetros bioquímicos foram realizadas no aparelho automático Miura® 500 conforme instruções dos fabricantes contidas nos manuais. Utilizaram-se reagentes e calibradores comerciais da empresa Kovalent® e seus devidos controles normais e patológicos provenientes do programa nacional de controle de qualidade (PNCQ) e do Controllab.

4.3.1 Glicemia de Jejum

A glicemia de jejum foi dosada no plasma sanguíneo empregando-se um sistema enzimático colorimétrico que utiliza glicose oxidase e peroxidase para gerar o composto colorido quinonimina, que é proporcional à concentração de glicose na amostra. O valor obtido para amostra em 500nm é comparado ao valor encontrado para o padrão ou calibrador (GLICOSE GOD-PAP, 2010).

4.3.2 Gama-Glutamiltransferase (GGT)

Foi determinado no soro através da metodologia cinética-colorimétrica. Esse exame permite avaliar a função hepática. A GGT catalisa a transferência do grupamento gamaglutamil da gamaglutamil-3-carboxi-4-nitroanilida para a glicilglicina liberando gamaglutamilglicilglicina e p-nitroanilina. A p-nitroanilina apresenta elevada absorção em 405 nm e a quantidade liberada é diretamente proporcional à atividade da GGT na amostra (GAMA GT, 2011).

4.3.3 Aspartato aminotransferase (TGO ou AST)

Para esse exame, a metodologia empregada foi a cinética (UV), permitindo avaliar a função hepática das voluntárias. Esse exame permite detectar danos ocorridos no coração, no músculo esquelético e no parênquima do fígado. A TGO catalisa a transferência do grupo amino do aspartato a 2-cetoglutarato, formando oxalacetato e glutamato. A concentração catalítica se determinou, empregando a reação acoplada de malato desidrogenase (MDH), a partir da velocidade de desaparecimento no NADH, medido em 340 nm (TGO, 2011).

4.3.3 Alanina Aminotransferase (TGP ou ALT)

Realizado através da metodologia cinética (UV), este exame também avalia a função hepática e, ainda, através da relação AST e ALT, pode-se verificar o grau de lesão neste tecido, onde a relação menor que 1 indica danos suaves no fígado e a relação maior que 1 indica doenças severas. A TGP catalisa a transferência do grupo amino da alanina a 2-cetoglutarato, formando piruvato e glutamato. A concentração catalítica se determinou, empregando a reação acoplada de lactato desidrogenase (LDH), a partir da velocidade de desaparecimento do NADH, medido a 340 nm (TGP, 2011).

4.3.5 Creatinina

Foi empregada a metodologia cinética-colorimétrica sem desproteinização de acordo com Jaffé para avaliação da função renal. A Creatinina forma um complexo colorido laranja-avermelhado em uma solução picrato alcalino. A diferença de absorbância em tempo fixo durante a conversão é proporcional a concentração da Creatinina na amostra quando avaliado na faixa de 490-510 nm (CREATININA, 2011).

4.3.6 Fosfatase Alcalina (FAL)

Dosada através do método cinético-colorimétrico, a fosfatase alcalina, em meio alcalino, promove a hidrólise do substrato p-nitrofenilfosfato liberando p-nitrofenol e fosfato orgânico. O substrato é incolor e o radical p-nitrofenol liberado é amarelado. A intensidade de cor é proporcional à concentração da enzima no soro. A atividade enzimática é determinada pela velocidade de formação do p-nitrofenol, medida em 405nm. Esse exame permite a identificação de desordens ósseas e hepatobiliares (FOSFATASE ALCALINA, 2011).

4.3.7 Ureia

Utilizando a metodologia enzimática (UV) de ponto final, a ureia é hidrolisada pela ação da urease, gerando amônia e dióxido de carbono. A amônia reage com o 2 cetoglutarato e NADH em uma reação catalisada pela glutamato desidrogenase (GLDH), ocorrendo oxidação da NADH a NAD. A consequente redução da

absorbância, medida em 340, é proporcional à concentração de ureia na amostra. Também teve como objetivo avaliar a função renal (UREIA, 2011).

4.3.8 Lactato Desidrogenase (LDH)

LDH é indicador da existência de uma severidade aguda ou de danos teciduais crônicos. Seus níveis se elevam no sangue em situações de anóxia devido a choque, parada cardíaca congestiva, intoxicação, infarto e doenças hepáticas. Dosada através método cinético (UV), a LDH catalisa a redução do piruvato com o NADH, obtendo-se lactato e NAD⁺. A concentração catalítica é determinada a partir da velocidade de decomposição do NADH, medida pela queda da absorvibilidade em 340 nm.

4.4 AFERIÇÃO DA PIC

As gestantes foram monitoradas utilizando o Monitor de Pressão Intracraniana Não Invasivo com Software Braincare® (Figura 7), que é capaz de mostrar em tempo real na tela do computador a variação da tendência e da morfologia da PIC. Este parâmetro foi analisado uma única vez em cada gestantes durante um período mínimo de 15 minutos, tempo esse estabelecido pelos pesquisadores responsáveis pelo desenvolvimento do equipamento por ser suficiente para aferir a PIC e gerar resultados conclusivos. Os dados coletados foram analisados e convertidos nos parâmetros apresentados nos resultados, além de serem também analisados estatisticamente neste trabalho.

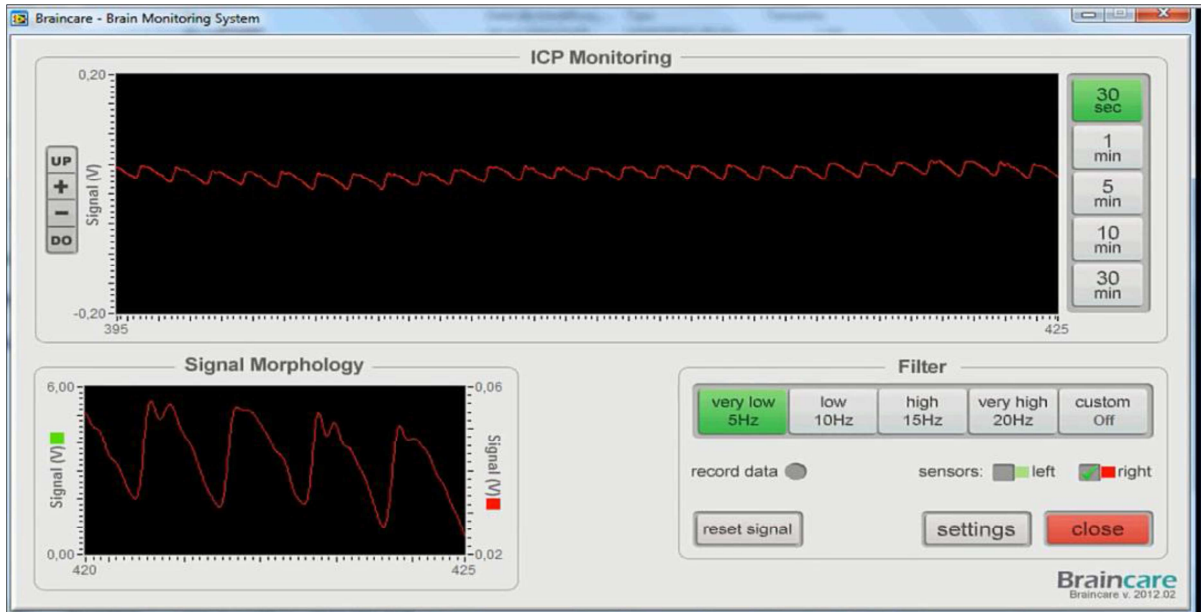


Figura 7- Software de aquisição e análise dos dados

Fonte: Braincare.

Nota: O quadro negro na parte superior da figura 7 mostra a tendência da PIC durante 30 segundos de monitoramento, e o quadro menor na mesma figura apresenta a morfologia do sinal da PIC, permitindo assim o estudo dos subcomponentes do pulso de pressão, de forma similar ao método utilizado para a análise do eletrocardiograma.

A detecção da pressão intracraniana e suas variações podem ser associadas à deformação do crânio, a qual é captada pelo equipamento de monitoramento da PIC. Esse aparelho (Figura 8) é constituído de um amplificador de sinal para amplificar os sinais recebidos de um sensor não invasivo para detectar e/ou monitorar a PIC (VILELA, 2010; MASCARENHAS, VILELA et al., 2012; MASCARENHAS, VILELA, 2012).

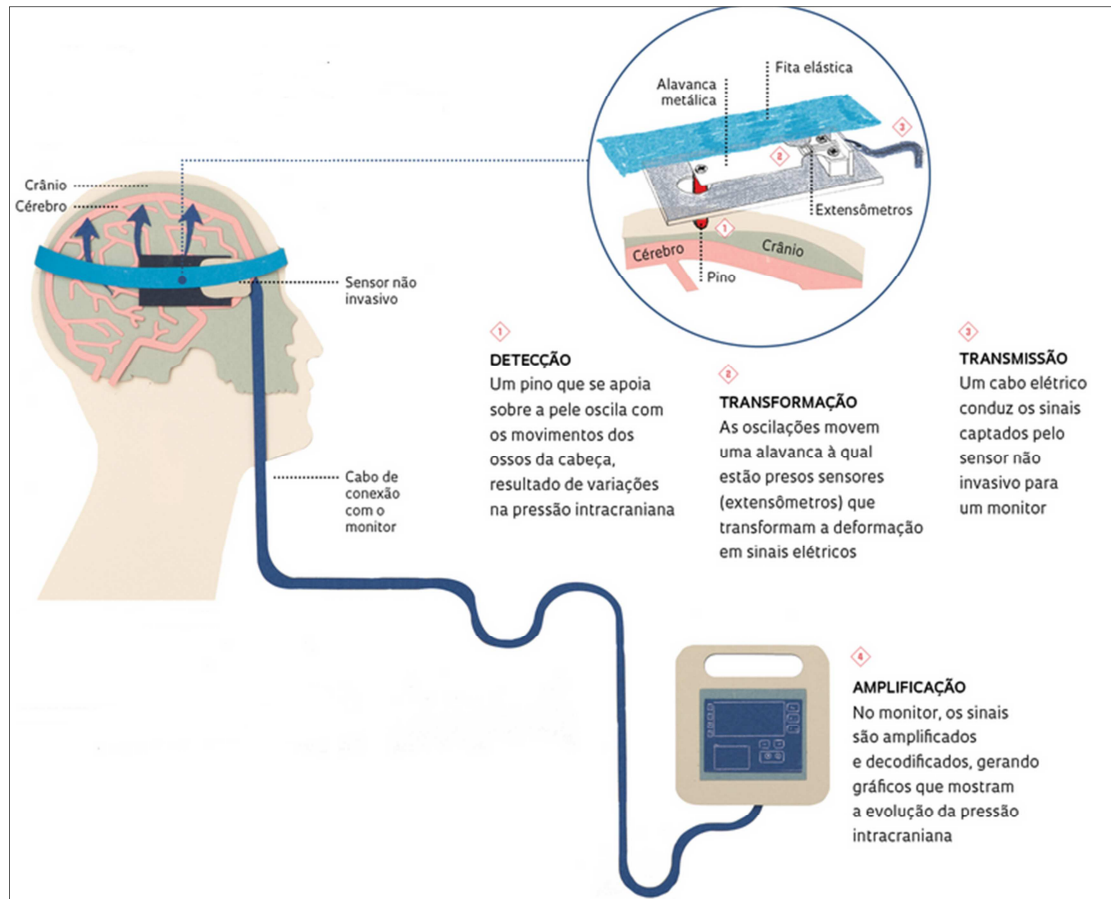


Figura 8 – Sensor colocado na cabeça para monitorar a PIC.

Fonte: REVISTA FAPESP, 2014.

As variações de volume do crânio são alteradas de acordo com as oscilações nos valores de pressão intracraniana, e são transmitidas para o sensor de deformação através do pino fixado à barra. Consequentemente, estas duas alterações provocam uma deformação na barra, que é captada pelo sensor de deformação adjacente à extremidade oposta da barra. O equipamento filtra, amplifica e digitaliza o sinal do sensor, enviando os dados para um computador. Os valores da PIC são dados em unidade elétrica (V) (MASCARENHAS et al., 2012; MASCARENHAS e VILELA, 2012; VILELA, 2010).

4.5 VERIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A verificação da PA foi realizada pela equipe de enfermagem do Centro Municipal. O manguito era colocado de forma centralizada no braço esquerdo da gestante, sobre a artéria braquial, e com um esfigmomanômetro aneróide, a PA era determinada. Gestantes com PA acima de 140/90 mmHg, eram consideradas como

hipertensas, de acordo com o protocolo interno desse centro, o qual é baseado na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010). Os valores de PA foram obtidos por meio de registros em documentos próprio do local.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o programa GraphPad Prism® versão 5, estipulando-se níveis de confiança de 95%. Os dados das voluntárias foram apresentados como intervalo de confiança da média, média e desvio padrão para as variáveis contínuas e como número e porcentagens para variáveis categóricas.

Os resultados foram testados também quanto à distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e os testes estatísticos apropriados foram selecionados. Após a verificação da normalidade dos dados, as possíveis diferenças na comparação de médias entre os grupos foram pesquisadas utilizando a análise de variância (ANOVA) seguida do pós-teste de Tukey para as variáveis contínuas.

Nas correlações entre os exames laboratoriais e a PA foi utilizado o teste de correlação de Pearson, identificando-se associações entre si e com outras variáveis contínuas da população amostral. Para as variáveis nominais utilizou-se o teste do Qui-quadrado com correção de Yates. Através do teste de Grubbs, todos os resultados foram testados para verificar a presença de valores extremos (ou outliers) para rejeição e/ou exclusão dos mesmos. Em todos os testes, o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Noventa e quatro gestantes voluntárias preencheram os critérios de inclusão, sendo divididas em dois grupos: gestantes de alto risco (73 voluntárias) e gestantes de baixo risco (21). A faixa etária foi de 15 a 44 anos e não houve diferença estatística na idade entre os grupos de gestantes, demonstrando com isso,

que a população de estudo é homogênea e também que as diferenças encontradas entre a comparação desses dois grupos não se deve a idade, e sim por outros fatores. A idade das gestantes foi avaliada quanto a sua normalidade através do teste de Kolmogorov-Smirnov, e todos os grupos obtiveram um valor de P maior que 0,1 mostrando com isso, que houve uma boa distribuição dos grupos. As características dessas gestantes com relação à idade são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Idade das gestantes.

	Baixo Risco			Alto Risco			Total
	1° Tri	2° Tri	3° Tri	1° Tri	2° Tri	3° Tri	
Número de gestantes	5	8	8	6	31	36	94
Menor idade	18	26	23	20	15	17	15
Maior idade	33	34	36	34	41	44	44
Média	26,74	29,25	29,3	25,67	28,52	27,82	27,9
Desvio padrão	6,18	3,10	4,34	6,47	7,54	8,21	8,36
Valor de P (*)	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,1

Fonte: O autor.

Nota: (*) Valor de P com teste de Kolmogorov-Smirnov.

De acordo com a análise dos prontuários médicos das gestantes de alto risco, houve uma maior prevalência de casos de hipertensão arterial em todos os trimestres gestacionais. Além de hipertensão arterial, verificou-se no segundo trimestre mais casos de obesidade e fumantes, e no terceiro trimestre as doenças mais comuns foram diabetes, obesidade e infecção do trato urinário (ITU), conforme a tabela 2.

Tabela 2 - Incidência de agravos e complicações nos grupos estudados.

Características	Baixo risco (n=21)	Alto risco 1°Tri (n=6)	Alto risco 2°Tri (n=31)	Alto risco 3°Tri (n=36)
Hipertensas	0 ^a	3 ^a	9 ^b	11 ^b
Obesas	0 ^a	2 ^a	7 ^a	7 ^a
ITU	0 ^a	0 ^a	2 ^a	8 ^a
Diabéticas	0 ^a	1 ^a	3 ^a	8 ^a
Fumante	0 ^a	0 ^a	4 ^a	4 ^a
Sífilis	0 ^a	1 ^a	3 ^a	2 ^a
Hipotireoidismo	0 ^a	1 ^a	3 ^a	2 ^a

Fonte: O autor.

Nota: Muitas pacientes apresentavam mais de uma comorbidade. Qui-quadrado com correção de Yates mostrou diferença apenas para hipertensão entre os grupos, representado através das letras sobrescritas diferentes.

Além do prontuário, outras informações foram obtidas através da ficha de registro e coleta de dados. A partir da qual, pode-se observar que a maioria das gestantes trabalham fora (68,09%), 43,62% delas são casadas, 30,85% tem o ensino fundamental incompleto, 44,68% tem três ou mais filhos. Sobre o uso de medicamentos na gestação, 61,49% relatam utilizar e 91,49% disseram usar algum tipo de vitamina ou suplemento mineral. Com relação aos sintomas mais frequentes na gestação, foram relatados: dor de cabeça, por 68,09%, náusea/enjoo por 75,53% e azia, queimação ou gastrite por 61,70% das gestantes. Na tabela 3 estão apresentados os principais resultados desse questionário.

Tabela 3 – Dados dos registros e da entrevista com as 98 gestantes participantes da pesquisa.

Condição:	N	%	Número de filhos:	N	%
Trabalha fora	64	68,09	Um filho	27	28,72
Autônoma	7	7,44	Dois filhos	25	26,59
Dona de casa	19	20,21	Três ou mais	42	44,68
Outra	4	4,25			
Estado Civil:			Gestação:		
Solteira	22	23,4	Primeira	27	28,72
Casada	41	43,62	Segunda	31	32,97
Divorciada	3	3,19	Terceira ou mais	36	38,29
União estável	26	27,66			
Viúva	2	2,12			
Escolaridade:			Uso de medicamentos:		
Fundamental Incompleto	29	30,85	Sim	58	61,70
Fundamental Completo	12	12,77	Não	36	38,29
Médio Incompleto	27	28,72	Medicamentos utilizados:		
Médio Completo	21	22,34	Metildopa	21	22,34
Superior Incompleto	2	2,12	Levotiroxina	6	6,38
Superior Completo	3	3,19	Cefalexina	10	10,63
Sintomas:			Uso de vitaminas ou suplementos minerais:		
Dor de cabeça	64	68,09	Sim	86	91,49
Tontura	32	34,04	Não	8	8,51
Náusea/Enjoo	71	75,53			
Hemorragia	13	13,83	Vitaminas ou suplemento Mineral utilizado:		
Fadiga	13	13,83	Ácido fólico	87	92,55
Irritabilidade	32	34,04	Sulfato ferroso	73	77,66
Falta de ar	27	28,72	Outros	17	18,08
Azia, queimação, gastrite	58	61,70			
Outros	26	27,66			

Fonte: O autor.

Nota: Das 94 gestantes participantes, 73 eram de alto risco e 21 de baixo risco.

Analizando a hipertensão arterial, notou-se que os números de casos aumentavam conforme os trimestres gestacionais progrediam e que também os valores médios de pressão arterial sistólica diminuía no segundo trimestre e voltavam a aumentar no terceiro. Estatisticamente houve diferença apenas entre os valores de pressão arterial sistólica nas gestantes do primeiro trimestre (baixo risco comparado com as de alto risco). Essa diferença observada apenas no primeiro trimestre, pode se dar em razão de que, tão logo uma gestante é diagnosticada como hipertensa, um tratamento para reversão é iniciado. Dessa forma, embora a PA continue subindo, essa elevação não ocorre de forma tão intensa, e assim, não se observa diferenças estatísticas entre as gestantes do grupo de baixo risco, que também teve uma elevação na pressão arterial ao longo da gestação, porém estatisticamente não significativa e com todas elas dentro da normalidade. A figura 9 detalha esses resultados.

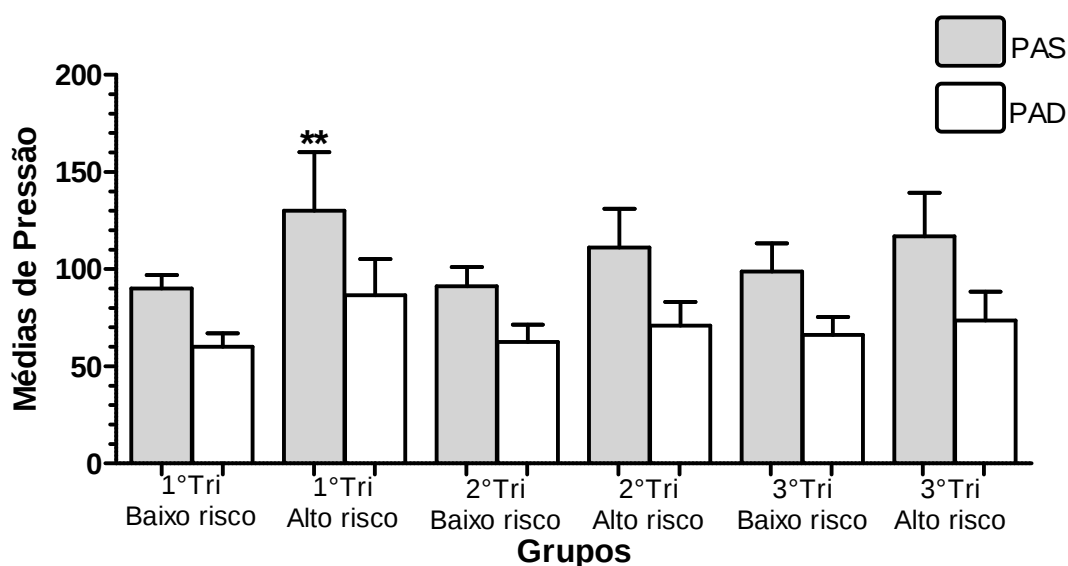


Figura 9 - Comparação da pressão arterial sistólica e diastólica entre gestantes de baixo risco e gestantes de alto risco.

Fonte: O autor.

Nota: ANOVA de uma via, seguida do teste de Tukey mostrou diferença estatísticas entre a pressão arterial sistólica do grupo controle e estudo no primeiro trimestre.

Em relação às condições que tornam uma gestação definida como alto risco, ela se caracteriza pela presença de alguma patologia já pré-existente ou que apareça durante a gravidez. A gestação pode ainda ser considerada de alto risco devido a estilos de vida inadequados decorrente de hábitos prejudiciais que possam

ser praticados pelas gestantes, tais como tabagismo ou etilismo. São responsáveis também pela morbidade e mortalidade materna e perinatal maiores do que as da população em geral, e têm a necessidade de utilização de alta densidade tecnológica em saúde, ou seja, outros recursos tecnológicos que, em geral, demandam maiores custos financeiros para o acompanhamento ideal da gestação. Uma gestação de alto risco representa uma prioridade clínica, e, para que não haja nenhum impacto na história natural de doenças agudas graves e potencialmente fatais, estas devem ser prontamente atendidas, caso contrário, podem levar à morte. Um exemplo dessas condições é uma gestante com síndrome hipertensiva (BRASIL, 2012).

Nesse estudo, pela análise dos prontuários das gestantes de alto risco, constatou-se que muitas delas apresentavam não apenas uma patologia ou condição agravante que a tornaram de alto risco. Observou-se que a maioria das gestantes apresentava apenas uma patologia ou agravo (42 gestantes, 58,33%), seguidas de 22 gestantes (30,55%) que possuíam duas doenças e/ou agravos, e as demais associações de patologias e/ou agravos totalizando 8 gestantes (11,10%). (Tabela 4).

Tabela 4 - Presença de comorbidades ou agravos no grupo de gestantes de alto risco.

Número de patologias ou agravos que a caracterizam como alto risco	1º Tri (n=6)	2º Tri (n=31)	3º Tri (n=36)	Total (n=73)	N (%)
1 patologia/agravo	3 ^a	21 ^{b*}	18 ^{b*}	42	57,53
2 patologias/agravos	1 ^a	7 ^b	15 ^{b*}	23	31,05
3 patologia/agravos	1 ^a	1 ^a	1 ^a	3	4,16
4 ou mais patologias/agravos	1 ^a	2 ^a	2 ^a	5	6,94

Fonte: O autor.

Nota: Qui-quadrado com correção de Yates mostrou diferença entre os grupos, representado através das letras sobrescritas diferentes. *diferença estatística pelo mesmo teste em relação aos outros membros da coluna.

A existência de comorbidades pode significar maiores indícios de alterações nos parâmetros avaliados, justificando assim, uma maior gravidade do quadro clínico da gestante com essas características. Rich-Edwards et al. (2014) relatam essas associações em seu trabalho, citando o excesso de peso ligado diretamente na etiologia da diabetes mellitus gestacional e com o aumento do risco de pré-eclâmpsia. Esse autor cita ainda que o risco de pré-eclâmpsia duplica a cada 5-7

kg/m² de aumento no índice de massa corporal anterior à gravidez e conclui que elevações subclínicas da pressão arterial, dos níveis de lipídios, índice de massa corporal elevado, e desregulação da glicose/insulina parecem anteceder a pré-eclâmpsia e o diabetes gestacional (RICH-EDWARDS et al, 2014).

Um estudo de 11 anos realizado por Shah; Retnakaran e Booth (2008) concluíram que DMG foi associada a um maior risco de internação por infarto agudo do miocárdio, desvio da artéria coronária, angioplastia coronariana, AVC, e endarterectomia carotídea. Dessa forma, a relação existente entre as comorbidades, pode agravar o quadro de saúde da gestante, o qual é observado pelas alterações nos exames realizados no presente estudo.

A tabela 5 expõe os resultados laboratoriais das gestantes e mostra diferenças significativas entre o grupo com baixo risco e o grupo com alto risco para os níveis séricos de fosfatase alcalina e PCR-us. Para outros parâmetros bioquímicos como glicose, creatinina, ureia, TGO, TGP e GGT não houve diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 5 – Análises bioquímicas e imunológica realizadas com as gestantes.

Parâmetros	1º Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre	
	Baixo risco (n=5)	Alto risco (n=6)	Baixo risco (n=8)	Alto risco (n=31)	Baixo risco (n=8)	Alto risco (n=36)
Glicose	84,6 ^a ±7,12 79-97	91,83 ^a ±7,38 85-101	83,5 ^a ±8,45 73-98	91,10 ^a ±13,48 76-142	94,38 ^a ±6,96 78-97	87 ^a ±14,80 72-147
Creatinina	0,68 ^a ±0,15 0,43-0,81	0,67 ^a ±0,02 0,65-0,71	0,60 ^a ±0,07 0,52-0,75	0,63 ^a ±0,10 0,43-0,87	0,61 ^a ±0,08 0,45-0,72	0,62 ^a ±0,07 0,49-0,82
FAL	139 ^a ±1,58 137-141	153,8 ^a ±20,44 138-182	122,5 ^a ±13,7 103-140	144,5 ^b ±17,99 120-202	136 ^a ±13,08 120-162	155,9 ^b ±17,6 129-193
GGT	19,2 ^a ±2,77 16-23	16,5 ^a ±3,27 12-21	20,13 ^a ±4,22 15-28	20,03 ^a ±4,22 14-31	23,88 ^a ±4,94 18-31	20,75 ^a ±4,86 13-31
LDH	292 ^a ±39,3 258-356	257,8 ^a ±42,16 185-310	341,9 ^a ±101,8 173-472	267 ^a ±84,42 147-417	262 ^a ±78,25 192-380	318,7 ^a ±90,1 173-472
Ureia	20,4 ^a ±2,70 16-23	16,33 ^a ±1,24 14-18	20,38 ^a ±4,53 12-27	16,48 ^a ±3,52 11-23	15,5 ^a ±2,77 12-21	19,08 ^a ±4,68 9-29
TGO	27,2 ^a ±7,46 20-39	22,63 ^a ±7,24 16-39	26,13 ^a ±5,22 18-34	19 ^a ±3,16 14-23	25,1 ^a ±6,89 10-39	21,86 ^a ±6,77 11-39
TGP	89 ^a ±9,27 81-101	91,83 ^a ±7,38 85-101	83,5 ^a ±8,45 73-98	90,71 ^a ±13,69 67-142	94,38 ^a ±13,71 81-123	87,89 ^a ±15,22 63-147
PCR-us	2,380 ^a ±1,41 0,50-4,10	4,20 ^a ±2,22 0,70-6,40	2,86 ^a ±2,46 0,70-8,20	6,53 ^c ±2,34 0,90-11,4	4,03 ^a ±3,06 0,60-9,20	7,28 ^b ±2,70 1,00-12,0

Fonte: O autor.

Nota: Valores apresentados por média, desvio padrão (±) e intervalo de confiança. Linhas com letras sobrescritas diferentes mostram diferenças estatísticas significativas pelo teste de ANOVA de uma via, com pós teste de Tukey para P<0,05.

Embora DMG geralmente desapareça após o parto, ela está associada à complicações, tanto no recém-nascido, quanto na mãe, incluindo um aumento do risco de desenvolvimento de DM2 e outras doenças metabólicas, e também, complicações obstétricas. Idade e IMC estão associados com os componentes da síndrome metabólica (níveis de glicose e pressão arterial) e o aumento dos níveis

dos marcadores inflamatórios são observados com o aumento da idade e IMC. Por exemplo, TNF- α elevado está associado com problemas na sinalização da insulina em mulheres obesas com diabetes gestacional anterior, e aumento da adiposidade e IMC elevado estão associados com níveis elevados de TNF- α em mulheres caucasianas com DMG. À vista disso, acredita-se que o IMC e a idade pode desempenhar um papel na determinação de níveis de marcadores inflamatórios, e podem contribuir para o desenvolvimento de intolerância à glicose em gestantes (KIM et al., 2014).

Neste trabalho, foi analisada a associação entre pressão arterial e glicose plasmática, e verificou-se que as gestantes que possuíam valores mais altos de pressão arterial, também possuíam glicose de jejum mais elevada. Além disso, nessa comparação foram encontrados valores mais elevados no grupo de alto risco do que as de baixo risco.

Kim et al. (2014) também encontraram essa tendência, porém não significativa. Em seu trabalho, a média da pressão arterial (sistólica/diastólica) de mulheres não-DMG era 108/66 mmHg, e de 111/67 mmHg em mulheres com DMG. Em nosso estudo, no grupo de alto risco, observou-se que as gestantes diabéticas (com média de 116 mg/dL de glicose), possuíam 132/85 mmHg de média de pressão arterial e para as não diabéticas (média de 87 mg/dL de glicose) a média foi de 113/71 mmHg. Já no grupo de baixo risco, nenhuma gestante era diabética e a média foi de 94/63 mmHg com glicose de 85 mg/dL de glicose. O teste de correlação de Pearson mostrou um valor de P significativo no segundo trimestre das gestantes de alto risco e nas de baixo risco, com coeficiente de correlação de 0,6 e 0,7 respectivamente, mostrando com isso, que houve uma tendência na elevação dos valores de glicose nos casos de PA mais elevada.

A dosagem de FAL pode ser utilizada durante a gestação para monitoração do quadro clínico da gestante. Níveis ligeiramente aumentados podem ser considerados normais durante a gestação, visto que a placenta contribui para a produção dessa enzima. Entretanto, níveis mais elevados representam um fator de risco, pois podem ser indicativos de doenças ósseas, intestinais e hepáticas (MOTTA, 2009).

Ao examinar os níveis de PCR-us e FAL no soro das gestantes de alto risco, verificou-se que os níveis de PCR-us aumentavam ao longo da gestação e a FAL reduzia no segundo trimestre e voltava a elevar no terceiro trimestre. Para a PCR-us

no grupo de gestantes de alto risco, a média foi de 6,63 mg/L, e no grupo de baixo risco de 3,15 mg/L, e respectivamente, a média dos níveis de FAL foi de 149,06 mg/L e de 136,73 mg/L. Huras et al. (2011), encontraram resultados semelhantes ao avaliar gestantes que tiveram parto prematuro, sendo os valores de FAL e PCR-us maiores para as gestantes que estavam em risco de parto antes do tempo ideal.

O autor acima citado, concluiu que as mulheres com risco de parto prematuro, possuíam níveis elevados de PCR-us e FAL e ambos aumentavam ao longo da gestação. Ainda nesse estudo, o autor adotou como limite superior para a PCR-us, 7 mg/L, e constatou que 72,1% das gestantes cuja gravidez estavam em risco ou que tiveram parto prematuro, possuíam níveis acima do estabelecido, enquanto que no grupo controle foi 35% das gestantes. Adotando esse mesmo limite (7 mg/L), para analisar em nosso estudo as gestantes com risco de parto prematuro (tabela 6), verificamos que 52% das gestantes no grupo de alto risco excediam esse limite, enquanto que no grupo de baixo risco eram 14% das gestantes.

Tabela 6 – Avaliação do risco de parto prematuro pela análise de PCR-us.

	Baixo Risco			Alto Risco		
	1ºTri (n=5)	2ºTri (n=8)	3ºTri (n=8)	1ºTri (n=6)	2ºTri (n=31)	3ºTri (n=36)
N (PCR-us >7 mg/L)	0 ^a	1 ^a	2 ^a	0 ^a	15 ^b	23 ^b
%	0	12,5	25	0	48,38	63,88
Média do grupo (%)	14			52		

Fonte: O autor.

Nota: Risco estabelecido adotando nível de PCR-us >7 mg/L, de acordo com Huras et al., 2011. Qui-quadrado com correção de Yates mostrou diferença entre os grupos, representado através das letras sobrescritas diferentes.

Níveis elevados de FAL indicam aumento no risco da atividade de contração do músculo do útero, principalmente quando o seu valor ultrapassa 300 u/l, e um excesso de 2 vezes ou mais do valor de referência da FAL correlaciona-se positivamente com um aumento de 2,9 vezes no risco relativo de parto prematuro e baixo peso ao nascer (abaixo de 2.500 g) (HURAS et al., 2011). A importância da avaliação desse parâmetro é ainda maior quando observamos o estudo multicêntrico de Goldenberg et al (2003), cujo objetivo foi avaliar os marcadores bioquímicos do

risco de parto prematuro antes de 32 semanas de gestação, mostrando que a fosfatase alcalina e alfa-fetoproteína estão entre os marcadores mais eficazes.

Verifica-se na literatura que existem diferenças estatisticamente significativas entre concentrações de PCR-us medidas em mulheres que tiveram parto prematuro, em comparação com as mulheres tiveram o parto no tempo certo (HURAS et al., 2011). Dessa forma, as gestantes avaliadas em nosso estudo que apresentavam valores mais elevados de PCR-us, possuíam chances mais elevadas de parto prematuro, aumentando assim, ainda mais o risco já existentes nelas, principalmente nas de alto risco.

Após ser aplicado o teste ANOVA de uma via para análise de variância, seguido do teste de Tukey para confirmação das diferenças estatísticas dos valores de PCR-us entre os grupos, verificou-se que, neste estudo houve diferenças estatisticamente significativas. Essa diferença foi encontrada no segundo e no terceiro trimestre (gestantes de baixo risco comparadas com as de alto risco), enquanto que no primeiro trimestre, a comparação entre as de baixo risco e as risco elevado não se mostrou significativa, assim como também não houve diferença estatística ao longo dos trimestres gestacionais. Esses resultados estão apresentados na figura 10.

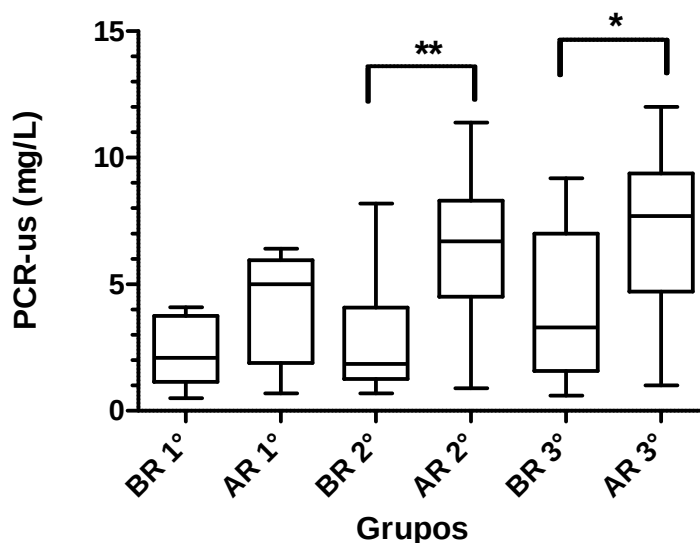


Figura 10 - Análise de PCR-us entre os grupos de gestantes.

Fonte: O autor.

Nota: Valores representados por média, valores mínimos e máximos e amplitude inter-quartil. Houve diferença significativa entre BR 2° (gestantes de baixo risco no segundo trimestre) e AR 2° (gestantes de alto risco no segundo trimestre) e também no grupo BR 3° (gestantes de baixo risco no terceiro trimestre) e AR 3° (gestantes de alto risco no terceiro trimestre) com ANOVA de uma via e pós-teste de Tukey.

Destaca-se também a importância da PCR-us para relacionar níveis acima de 3mg/mL com eventos cardíacos futuros em indivíduos hipertensos tratados, diabéticos e com doenças arteriais coronarianas (SAITO et al., 2003). Bullen et al. (2012) também enfatizam que a concentração da PCR-us sérica é um bom preditor de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e doença coronária. Os mecanismos propostos para essas associações sugerem que durante um processo inflamatório ocorre um aumento da resistência à insulina, uma maior liberação pelo endotélio vascular de células de adesão, o fígado libera maiores quantidades de fibrinogênio e o efeito pró-coagulantes das plaquetas se tornam maiores (BRASIL et al., 2007).

Gestantes com valores de PCR-us acima do estabelecido, precisam de mais cautela por possuírem maiores riscos de eventos cardíacos desfavoráveis, essa atenção especial por conseguinte, acaba minimizando as ocorrências adversas quanto aos parâmetros de risco cardíaco que possam ser controlados. As concentrações elevadas de PCR-us (>3mg/mL para avaliar risco cardíaco) foram observadas em 42,8% no grupo de gestantes de baixo risco, com 40% no primeiro

trimestre de gestação, 37,5% no segundo e 50% no terceiro. No grupo de alto risco a média foi de gestante acima de >3mg/mL foi 93,15%, sendo 66,6% no primeiro trimestre de gestação, 93,5% no segundo e 97,2% no terceiro (tabela 7).

Tabela 7– Avaliação do risco de eventos cardíacos pela análise de PCR-us.

	Baixo Risco			Alto Risco		
	1°Tri (n=5)	2°Tri (n=8)	3°Tri (n=8)	1°Tri (n=6)	2°Tri (n=31)	3°Tri (n=36)
N (PCR-us >3 mg/L)	2 ^a	3 ^a	4 ^a	4 ^a	29 ^b	35 ^b
%	40	37,5	50	66,66	93,54	97,22
Média do grupo (%)	42,85			93,15		

Fonte: O autor.

Nota: Risco estabelecido adotando nível de PCR-us acima de 3 mg/L, de acordo com SAITO et al, 2003. Qui-quadrado com correção de Yates mostrou diferença entre os grupos, representados através das letras sobrescritas diferentes.

Na literatura são relatadas diferentes alterações nos parâmetros hematológicos entre gestantes e não gestantes, como o aumento do VCM, hematócrito, leucócitos totais (principalmente neutrófilos) e redução do número de plaquetas (HILL; PICKINPAUGH, 2008; KOWALSKA-KAŃKA, 2013; LURIE et al., 2008; REZENDE; COSLOVSKY 1998; RIBAS, 2015; SHARMA, 2014; SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002; VOZAROVA et al., 2002). Apesar de serem observadas essas alterações frequentes em gestantes em nossos dados, a comparação com não gestantes não foi realizada, limitando-se apenas a comparação de gestantes de baixo risco com gestantes de alto risco, ao qual não houve diferenças estatísticas entre esses dois grupos. Os parâmetros hematológicos estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Análises hematológicas realizadas com as gestantes.

Parâmetros	1º Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre	
	Baixo risco (n=5)	Alto risco (n=6)	Baixo risco (n=8)	Alto risco (n=31)	Baixo risco (n=8)	Alto risco (n=36)
Hemácias (M/ μ L)	4,04 ^a ±0,4	4,54 ^a ±0,38	4,1 ^a ±0,42	4,18 ^a ±0,39	4,28 ^a ±0,28	4,20 ^a ±0,42
Hemoglobina (g/dL)	12,34 ^a ±0,93	13,51 ^a ±0,99	11,92 ^a ±0,85	12,54 ^a ±0,92	12,92 ^a ±0,85	12,61 ±1,17 ^a
Hematócrito (%)	36,14 ^a ±2,61	39,95 ^a ±3,54	36,11 ^a ±2,17	37,83 ^a ±3,04	38,51 ^a ±2,68	37,70 ^a ±3,14
VMC (fL)	89,58 ^a ±3,22	87,96 ^a ±3,13	87,52 ^a ±7,04	88,59 ^a ±3,90	89,92 ^a ±3,3	89,65 ^a ±5,14
HCM (pg)	30,58 ^a ±1,59	29,76 ^a ±1,10	29,23 ^a ±2,61	29,68 ^a ±1,81	30,18 ^a 1,89	30,01 ^a ±2,34
CHCM (g/dL)	34,1 ^a ±0,92	33,83 ^a ±0,87	32,87 ^a ±1,39	33,19 ^a ±1,36	33,55 ^a ±1,21	33,09 ^a ±2,04
Leucócitos (Cel/mL)	9377,6 ^a ±1942	8498,33 ^a ±2570	9421,25 ^a ±2169,06	9925,41 ^a ±2226	8815 ^a ±2054,8	9938,88 ^a ±2444
Linfócitos (Cel/mL)	25,4 ^a ±2,07	30,16 ^a ±6,88	24 ^a ±5,26	24,64 ^a ±5,77	26,87 ^a ±7,25	24,55 ^a ±7,57
Monócitos (Cel/mL)	4 ^a ±1,2	4,5 ^a ±1,37	4,87 ^a ±1,16	3,96 ^a ±1,37	4,25 ^a ±1,63	4,97 ^a ±1,68
Neutrófilos (Cel/mL)	68,4 ^a ±3,36	62,83 ^a ±6,43	69,12 ^a ±4,83	69,8 ^a ±7,33	66,37 ^a ±9,33	68,55 ^a ±8,11
Plaquetas (10 ³ /mL)	251 ^a ±410,24	243,16 ^a ±54,33	206,12 ^a ±494,75	256,83 ^a ±49,14	234,75 ^a ±505,48	219,75 ^a ±69,30

Fonte: O autor.

Nota: Valores representados por média e desvio padrão. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos com ANOVA de uma via e pós-teste de Tukey, representadas com letras sobrescritas iguais.

Com relação à PIC das 94 gestantes avaliadas neste estudo, 5 foram caracterizadas com HIC, sendo 2 no grupo de baixo risco e 3 no de alto risco. Com exceção apenas do grupo de baixo risco no primeiro trimestre, todos os outros, tiveram uma gestante com a PIC elevada em cada trimestre, tanto no grupo de baixo risco, quanto no de alto risco.

Entretanto, algumas gestantes apresentaram um aspecto de onda, que embora, não fosse característico da forma da onda de PIC elevada (P2 mais elevado que P1 e P3), sua morfologia também não se caracterizava como normal

($P_1 > P_2 > P_3$). Com essas gestantes, uma classificação especial foi adotada, sendo-as chamadas de gestantes com PIC levemente elevada.

Sete gestantes foram identificadas com características de PIC levemente elevada, onde 4 delas pertenciam ao grupo de baixo risco e 3 no de alto risco. Para explanar esses resultados, uma tabela de contingência foi montada, onde é possível observar as frequências dos casos de PIC levemente elevada e elevada (Tabela 9).

Tabela 9 - Avaliação da PIC nos trimestres gestacionais

Condição	1° Trimestre		2° Trimestre		3° Trimestre		Total	%
	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Alto risco		
Levemente elevada	1	0	2	3	1	0	7	7,44
Elevada	0	1	1	1	1	1	5	5,31
Total	1	1	3	4	2	1	12	12,76

Fonte: O autor.

Nota: Houve mais casos de PIC levemente elevada no segundo trimestre nos dois grupos. Qui-quadrado com correção de Yates não mostrou diferença entre os grupos ($P > 0,05$).

Cálculos estatísticos foram empregados para verificar se houve alguma diferença nesse parâmetro clínico entre os dois grupos de gestantes (baixo e alto risco). Esses cálculos foram realizados através do teste Qui-quadrado, seguido do teste de correção de continuidade (correção de Yates) por se tratar de amostras pequenas e com baixa frequência esperada em cada uma das classes observadas. O resultado da análise mostrou não haver diferenças estatísticas entre o grupo de baixo risco e o de alto risco. No entanto, foi observado que 12,76% das gestantes que tiveram a PIC monitorada possuíam alteração neste parâmetro, sendo 7,44% de gestantes com PIC levemente elevada e 5,31% com PIC elevada.

A morfologia das ondas registrada pelo equipamento de monitoração da PIC da Braincare foi analisada. Na figura 10 estão ilustrados os resultados de gestantes com PIC elevada e na figura 11 os casos que foram descritos como levemente elevada.

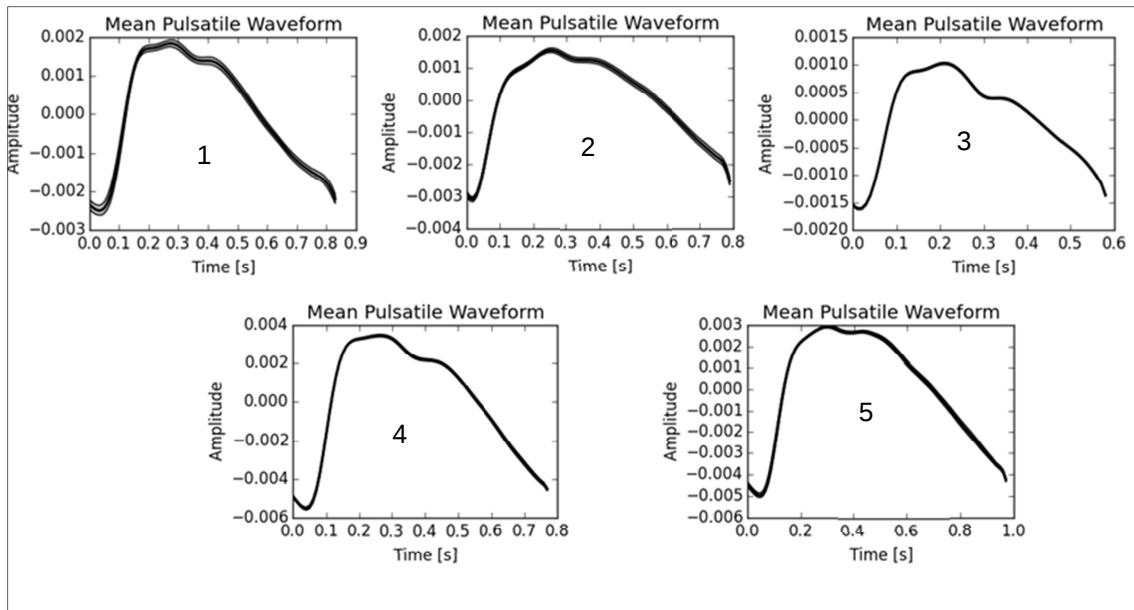


Figura 11– Morfologia das ondas registradas pelo equipamento em gestantes com PIC elevada
Fonte: O autor.

Nota: Onda P2 mais alta mostra os casos de PIC alterada: 1 (alto risco, primeiro trimestre), 2 (alto risco, segundo trimestre), 3 (alto risco, terceiro trimestre), 4 (baixo risco, segundo trimestre) e 5 (baixo risco, terceiro trimestre).

Na figura acima, na comparação da PIC das gestantes de alto risco (1, 2 e 3) com as de baixo risco (4 e 5), notou-se um pico P2 mais evidenciado. Essa observação revela um aspecto muito importante neste estudo, pois conseguiu mostrar que esse pico discretamente mais elevado, pode ser detectado em gestantes de alto risco que apresentam níveis mais elevados de PIC. Embora essa observação não possa ser visualizada de maneira absoluta, através de valores numéricos, a detecção dos casos mais graves de PIC (ou PIC elevada), é possível de ser realizada.

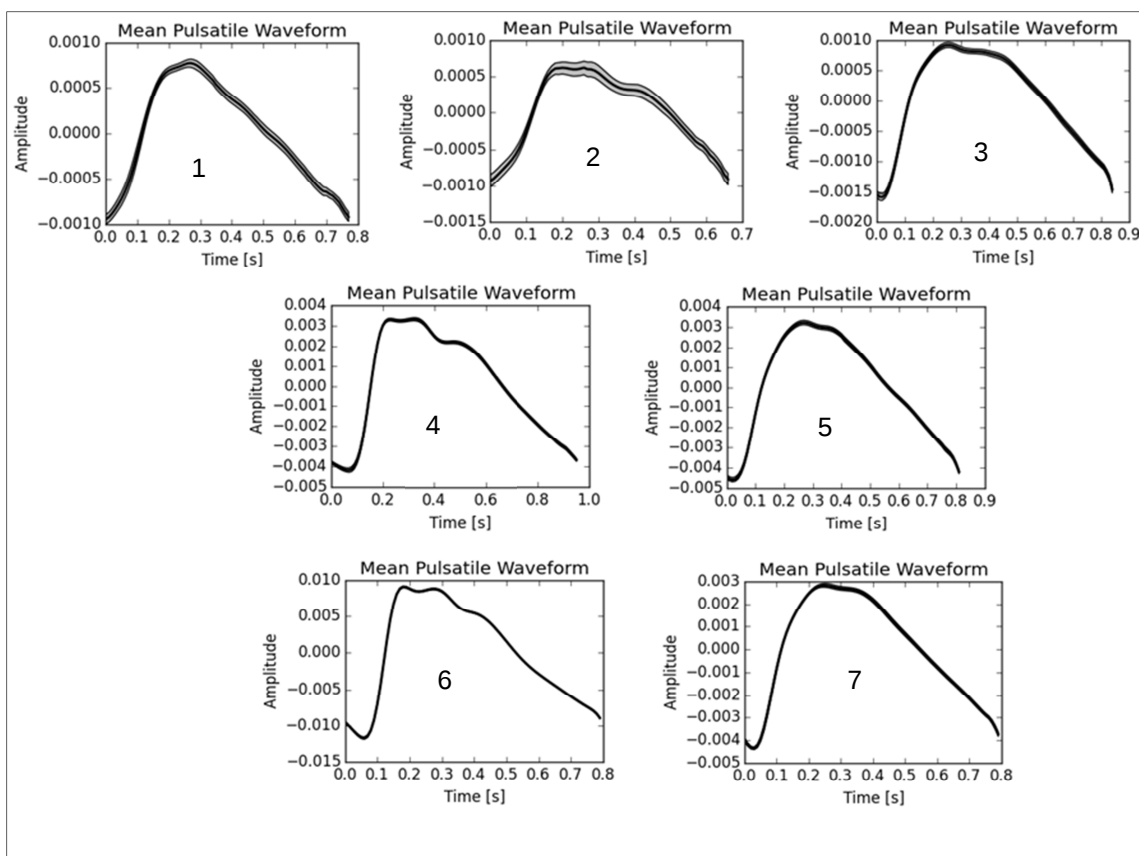


Figura 12 – Morfologia das ondas registradas pelo equipamento em gestantes com PIC levemente elevada.

Fonte: O autor.

Nota: Ondas revelam uma possível alteração ou início da elevação da PIC nas gestantes 1, 2 e 3 (alto risco, segundo trimestre), 4 (baixo risco, primeiro trimestre), 5 e 6 (baixo risco, segundo trimestre) e 7 (baixo risco, terceiro trimestre).

Para o grupo de gestantes considerado como de baixo risco e que não possuía nenhuma patologia ou condição agravante esperava-se que a PIC estaria normal, ainda que, não se conhecesse como se comporta esse parâmetro durante a gestação. Entretanto, nossos dados sugerem que, durante a gestação, podem ocorrer alterações da PIC, independentemente da existência ou não de algum agravante.

Tal evidência de alteração encontrada sugere a possibilidade de algum distúrbio leve desconhecido, ou ainda que, em certo momento da gestação a PIC pode começar a subir e esse indício seja a informação precoce dessa alteração que pode vir a ocorrer.

De acordo com o caderno de atenção básica do Ministério da Saúde sobre atenção ao pré-natal de baixo risco, uma gravidez de baixo risco somente pode ser confirmada ao final do processo gestacional, após o parto e o puerpério. O processo

dinâmico e a complexidade das alterações funcionais e anatômicas que ocorrem no ciclo gestacional exigem avaliações continuadas e específicas em cada período e a classificação de risco é um processo dinâmico de identificação dos pacientes que necessitam de tratamento imediato, de acordo com o potencial de risco, os agravos à saúde ou o grau de sofrimento (BRASIL, 2012).

Nessa perspectiva, o uso desse equipamento para avaliação da PIC em gestantes de forma não invasiva, se destacou na detecção e classificação desse risco, e essa caracterização de risco, pode implicar na referência da gestante no acompanhamento do pré-natal de alto risco. Dessa forma, as situações que envolvem fatores clínicos mais relevantes (que representam risco real) e/ou fatores evitáveis que demandam intervenções com maior densidade tecnológica, podem ser referenciadas através desse equipamento, no que diz respeito à avaliação da PIC. Além disso, o uso desse equipamento pode também ajudar na redução de gastos que envolvem alta densidade tecnológica, uma vez que, esse equipamento possui um valor bem mais acessível que as metodologias atuais, o que, por conseguinte, acaba sendo uma grande vantagem, principalmente no sistema público de saúde, por ser um local de maior atendimento de gestantes em todo o Brasil.

A correlação de Pearson foi realizada entre os parâmetros avaliados (PA, exames laboratoriais e idade). Embora o coeficiente de correlação não tenha sido muito elevado, houve diferenças estatisticamente significativas, mostrando haver uma relação entre os parâmetros estudados. Na tabela 10 encontram-se detalhados esses resultados nos trimestres gestacionais.

Tabela 10 – Correlação de Pearson entre os parâmetros avaliados

	Baixo risco	Alto risco
1º Trimestre	Fal-TGO, LDH-TGP, TGO-TGP, TGO-GGT, Ureia-GGT, LDH-GGT, Creatinina-Ureia, Glicose-Ureia, LDH-Ureia, LDH-Creatinina, Idade-Glicose	Fal-TGO, LDH-TGP, TGO-TGP, TGO-GGT, Ureia-GGT, LDH-GGT, Creatinina-Ureia, Glicose-Ureia, LDH-Ureia, LDH-Creatinina, Idade-Glicose
2º Trimestre	Glicose-Ureia, TGP-Idade, Glicose-PA, Ureia-PA, Creatinina-PA, LDH-PA, TGO-TGP, Idade-TGO, Idade-TGP, LDH-GGT, FAL-GGT, Ureia-PA, PCR-Creatinina	PA-Idade, Glicose-PA, LDH-PA, FAL-TGO, Glicose-TGP, Glicose-TGO, FAL-TGP, PCR-GGT, PCR-FAL, LDH-FAL, Glicose-FAL, Glicose-Ureia
3º Trimestre	PA-GGT, GGT-TGO, GGT-TGP	LDH-PA, PCR-PA, GGT-LDH, FAL-PCR, LDH-Ureia, PCR-LDH

Fonte: O autor.

A correlação de Pearson da PIC com a PA e os exames laboratoriais só não foi realizada por se tratar de uma variável categórica, impossibilitando o cálculo. Para essa situação em especial, as gestantes foram classificadas em três grupos de acordo com os resultados da aferição da PIC: gestantes com PIC normal, gestantes com PIC levemente elevada e gestantes com PIC elevada. Os grupos foram comparados usando o teste ANOVA com pós-teste de Tukey (tabela 11).

Tabela 11 - Comparação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais com os casos PIC normal, PIC levemente elevada e PIC elevada com as 98 gestantes participantes da pesquisa.

Parâmetros	PIC normal (n=82)	PIC levemente elevada (n=7)	PIC elevada (n=5)
PA Sistólica	112,68 ±17,64 ^a	101,42 ±15,73 ^{a*}	136 ±39,11 ^{b*}
PA Diastólica	73,90 ±13,85 ^a	65,71 ±5,34 ^a	60 ±7,07 ^a
TGO	23,45 ±6,96 ^a	26,28 ±5,28 ^a	19,6 ±3,78 ^a
TGP	23,71 ±7,64 ^a	26,85 ±5,72 ^a	20,8 ±6,01 ^a
GGT	20,42 ±4,67 ^a	21,42 ±4,50 ^a	18 ±2,23 ^a
Fal	147,81 ±19,67 ^a	140,28 ±11,26 ^a	135 ±18,35 ^a
Ureia	17,69 ±4,18 ^a	18,14 ±3,80 ^a	21,4 ±3,84 ^a
Creatinina	0,61 ±0,08 ^a	0,69 ±0,10 ^a	0,71 ±0,08 ^a
Glicose	89,25 ±13,33 ^a	84,85 ±6,93 ^a	80,2 ±9,85 ^a
LDH	291,29 ±86,68 ^a	285,57 ±82,09 ^a	340,6 ±107,70 ^a
PCR-us	6,58 ±2,39 ^a	4,78 ±2,36 ^a	5,82 ±3,33 ^a

Fonte: O autor.

Nota: Valores representados por média e desvio padrão. Linhas com letras sobrescritas diferentes mostram diferenças estatísticas significativas pelo teste de ANOVA de uma via, com pós-teste de Tukey para $P < 0,05$. *Comparação entre esses dois grupos mostrou um $P < 0,01$.

Entre os parâmetros comparados com a PIC, a PA foi o único que mostrou diferença estatística. Os casos de gestantes com PIC elevada apresentaram maiores valores de pressão arterial sistólica do que os casos de PIC normal e de PIC levemente elevada com diferenças estatísticas mostrando um $P < 0,05$ e $P < 0,01$ respectivamente.

Como já relatado em literatura, PA elevada aumenta a quantidade de sangue que chega ao cérebro e é responsável por aumentar a PIC. Esse aumento de PIC ocorre através da perda da complacência encefálica, mostrando que, os mecanismos de compensação foram perdidos e uma HIC se instalou nessas gestantes (ALPERIN et al., 2013; CITIN, 2005). Dessa forma, gestantes com HAS tem uma alta probabilidade de apresentarem também PIC elevada, e nestes casos, a gravidade pode ser ainda mais elevada por estarem expostas a duas condições de risco, sendo que, no caso da PIC elevada o risco é desconhecido, pois ainda não existem estudos sobre PIC em gestantes pelas técnicas de monitoração disponíveis.

Todos os resultados obtidos nesta pesquisa foram testados para verificar a presença de valores extremos, também chamado de outliers. Através do teste de Grubbs, a análise dos resultados apontou que, embora alguns dados tenham se destacado como extremo, a diferença estatística mostrou não ser significativa. Com isso, todos os resultados encontrados puderam ser utilizados, sem a necessidade de exclusão e/ou rejeição de nenhum deles.

7 CONCLUSÕES

Esse estudo permitiu identificar diversas situações clínicas que até então, eram desconhecidas. A primeira e a maior dessas situações é com relação à PIC, onde se observou que ela pode estar aumentada na gestação, tanto em gestantes normais (ou de baixo risco), quanto nas gestantes que apresentam algum agravo ou situação de risco (gestantes de alto risco).

A tecnologia utilizada neste estudo permitiu identificar gestantes com PIC elevada. Com isso, esse equipamento se destaca na avaliação/detecção de PIC elevada e pode também, ser utilizado como um dos parâmetros de classificação de gestantes de baixo ou alto risco. Isso possibilitará diagnosticar precocemente os casos de PIC elevada, para que haja início do atendimento de suporte a essas gestantes, e na sequência uma continuidade adequada de atendimento a essas emergências obstétricas. Como é indispensável que a avaliação do risco seja permanente, ou seja, que aconteça em toda consulta (BRASIL, 2012), esse equipamento pode ser de grande auxílio nesse aspecto, ajudando o clínico no acompanhamento das gestantes.

Verificou-se nesse estudo também que, a média dos valores de PA de gestantes com PIC elevada foram significativamente maiores que a PA das gestantes com PIC normal e PIC levemente elevada. Durante uma gestação de alto risco, parâmetros laboratoriais como PCR e FAL estão significativamente mais elevados, mostrando com isso que elas podem estar em risco de ter um parto prematuro, filhos com baixo peso ao nascer e também de aborto.

PA e glicose se associaram positivamente, mostrando haver uma relação no desenvolvimento da segunda patologia nos casos de gestantes hipertensas.

Esse trabalho por apresentar dados inéditos, como por exemplo, PIC em gestantes, servirá de base para estudos futuros, assim como, poderá ser usado em protocolos e diretrizes, sustentando evidências ou suposições que foram apresentadas aqui.

8 REFERÊNCIAS

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf>. Acesso em: 14 set de 2015.

ANDREWS, L. E.; LIU, G. T.; KO, M. W. Idiopathic intracranial hypertension and obesity. **Hormone Research in Paediatrics**, v.81, p. 217–22, 2014.

ALPERIN, N. et al. MRI evidence of impaired csf homeostasis in obesity-associated idiopathic intracranial hypertension. **American journal of neuroradiology**, v.34, p.29–34, 2013.

ASEMI, Z. et al. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity c-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. **The Journal of Nutrition**, s/v, p. 1432-1438, 2013.

AZAR, R.; MERCER, D. Mild depressive symptoms are associated with elevated C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels during early to midgestation: A prospective pilot study. **Journal of women's health**, v.22, p. 385-389, 2013.

BAKKER, R. et al. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes. **American Journal of Epidemiology**, v. 174, p. 797–806, 2011.

BARBOSA A. P.; CABRAL S. A. Novas terapias para hipertensão endocraniana. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. 139-148, 2003.

BECKER, D. P. et al. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. **Journal of Neurosurgery**, v.47, p.491-502, 1997.

BEST, L. G. et al. Two variants of the C-reactive protein gene are associated with risk of pre-eclampsia in an American Indian population. **Plos One**, v. 8, 2013.

BLASCO, L. M. C-reactive protein levels in pregnancy. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, p. 342, 2012.

BRAIN CARE. Disponível em: < <http://www.braincare.com.br/>>. Acesso em 13 de set. de 2015.

BRASIL, A. R. et al. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. **Jornal de Pediatria**, v. 83, p. 477-480, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de atenção básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde - Datasus. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/mat10uf.def>>. Acesso em: 23 de Jan de 2016.

BRATTON, S. L. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Indications for intracranial pressure monitoring. **Journal of Neurotrauma**, v. 24, p. 37-44, 2007.

BROWN, A. S. et al. Elevated maternal c-reactive protein and autism in a national birth cohort. **Molecular Psychiatry**, v. 19, p. 259–264, 2014.

BRUCE, B. B.; BIOUSSE, V.; NEWMAN, N. J. Perspective: Update on idiopathic intracranial hypertension. **American Journal of Ophthalmology**, v. 152, p. 163–169, 2011.

BULLEN, B. L. et al. C-reactive protein and preterm delivery: clues from placental findings and maternal weight. **Reproductive Sciences**, v. 20, p. 715-722, 2012.

CANGUSSU, S. R. **Infecção no monitoramento intraventricular da pressão intraventricular com drenagem contínua do líquido cefalorraquiano**. 2006, 120f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

CARLOTTI, C. G. J.; COLLI, B. O.; DIAS, L. A. A. Hipertensão intracraniana. **Medicina, Ribeirão Preto**, v.31, p. 552-562, 1998.

CITIN - Curso de Imersão em Terapia Intensiva Neurológica. **Diretrizes do curso de pós-graduação lato sensu em medicina intensiva Adulto**. 2005, faculdade redentor, Campos, 2005.

CREATININA. Farmacêutico responsável: Jorge A. Janoni. São Gonçalo, RJ: Kovalent do Brasil LTDA, 2010. Bula de reagentes para determinação quantitativa de creatinina em soro, plasma ou urina.

CZOSNYKA, M. et al. Monitoring and interpretation of intracranial pressure after head injury. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v.96, p. 114-118, 2006.

DALEY, M. L. et al. Plateau waves: changes of cerebrovascular pressure transmission. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v.95, p. 327-332, 2005.

DANTAS, E. M. M. et al. Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population. **BMC Pregnancy and Child birth**, v. 13, s/p, 2013.

DAVIS, E. F. et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: A systematic review. **Pediatrics**, v.129, p. 1552–1561, 2012.

ERNST, G. D. S. et al. C-reactive protein levels in early pregnancy, fetal growth patterns, and the risk for neonatal complications: the generation R study. **American Journal of Obstetrics e Gynecology**, v. 132, p. 1-8, 2011.

FILHO, J. A. R. et al. Hypertonic saline solution increases cerebral perfusion pressure during clinical orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure: preliminary results. **Clinics**, v. 61, p. 231-238, 2006.

FOSFATASE ALCALINA. Farmacêutico responsável: Jorge A. Janoni. São Gonçalo, RJ: Kovalent do Brasil LTDA, 2011. Bula de reagentes para determinação quantitativa de fosfatase alcalina em soro ou plasma.

FRASER, A. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. **Hypertension**, v. 62, p. 1-15, 2013.

FRIEDMAN, W. A.; VRIES, J. K. Percutaneous tunnel ventriculostomy. Summary of 100 procedures. **Journal of Neurosurgery**, v.53, p. 662-665, 1980.

FUKUJIMA, M. M; OLIVEIRA, R. M. C.; SHIMAZAKI, J. C.; LIMA, J. G. C. Gravidez puerpério e doença vascular cerebral. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, v. 54, p. 212-215, 1996.

GAMA GT. Farmacêutico responsável: Jorge A. Janoni. São Gonçalo, RJ: Kovalent do Brasil LTDA, 2011. Bula de reagentes para determinação quantitativa de creatinina em soro ou plasma.

GIUGNO, K. M. et al. Tratamento da hipertensão intracraniana. **Jornal de Pediatria**, v. 79, 287-296, 2003.

GLICOSE GOD-PAP. Farmacêutico responsável: Jorge A. Janoni. São Gonçalo, RJ: Kovalent do Brasil LTDA, 2010. Bula de reagentes para determinação quantitativa de glicose em soro ou plasma.

GOLDENBERG, R. L. et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. **Seminars in Perinatology**, v.27(3), p. 185–193, 2003.

GOMIERO, L. A.; GUERREIRO, L. A. **Análise da ação da dipirona na pressão intracraniana de ratos detectada por método de monitoramento não invasivo**. 2013, 63f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário De Araraquara, Araraquara, 2013.

GRUPO DE ESTUDOS DA PRESSÃO INTRACRANIANA. Instituto de Estudos Avançados de São Carlos. São Carlos-SP.

GUENDLING, K. et al. Use of ICM+ software for on-line analysis of intracranial and arterial pressures in head-injured patients. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v.96, p. 108-113, 2006.

GUERRA, S. D. et al. Fatores associados à hipertensão intracraniana em crianças e adolescentes vítimas de traumatismo crânio-encefálico grave. **Jornal de Pediatria**, v.86, p. 73-79, 2010.

GUYOT, L. L. et al. Cerebral monitoring devices: analysis of complications. **Acta Neurochirurgica**, v.71, p. 47-49, 1998.

HILL, C. L.; PICKINPAUGH, J. Physiologic Changes in Pregnancy. *Surgical Clinics of North America*, v. 88, p. 391-401, 2008.

HONG, W. C. et al. Subdural intracranial pressure monitoring in severe head injury: clinical experience with the Codman MicroSensor. **Surgical Neurology**, v. 66(2) p.8-13, 2006.

HOOVEN, E. H. V. D. et al. Chronic air pollution exposure during pregnancy and maternal and fetal c-reactive protein levels: The generation R study. **Children's Health**, v.120, p.746-751, 2012.

HURAS, H. et al. Usefulness of marking alkaline phosphatase and C-reactive protein in monitoring the risk of preterm delivery. **Clinical Research**, v.17, p. 657-662, 2011.

HUTCHINSON, P. J. et al. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury. **Bmj-British Medical Journal**, v. 346, s/p., 2013.

KOWALSKA-KAŃKA, A.; MACIEJEWSKI, T.; NIEMIEC, K. T. The role and regulation of secretion of erythropoietin in pregnancy. **Developmental Period Medicine**, v. 12, p. 270-275, 2013.

KIM, S. Y. et al. Total adiponectin, but not inflammatory markers C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1, correlates with increasing glucose intolerance in pregnant Chinese-Americans. **Journal of Diabetes**, v. 6, p. 360–368, 2014.

KUZAWA, C. W. et al. C-reactive protein by pregnancy and lactational status among Filipino young adult women. **American Journal of Human Biology**, v.25, p.1-10, 2013.

LEE, S. Y. et al. Relationship between maternal serum C-reactive protein, funisitis and early-onset neonatal sepsis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 27, p.674-680, 2012.

LEWIS, S. M.; DACIE, J. V.; BAIN, B. J. **Practical haematology**, v. 10, p.722, 2006.

LUECK, C.; MCILWAINE, G. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.3, sp., 2005.

LUNDBERG, N.; TROUPP, H.; LORIN, H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in the patients with severe acute traumatic brain injury, A preliminary report. **Journal of Neurosurgery**, v. 22, p. 581-590, 1965.

LURIE, S. et al. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 136, p. 16-19, 2008.

MARSHALL, L. et al. The outcome of severe closed head injury. **Journal of Neurosurgery**, v. 75, p. 28-36, 1991.

MARMAROU, A.; ANDERSON, R. L.; WARD, J. D. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. **Journal of Neurosurgery**, v.75 p.59-66, 1991.

MASCARENHAS, S. et al. The new ICP minimally invasive method shows that the Monro-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v.114: p. 117-120, 2012.

MASCARENHAS, S.; VILELA, G. H. F. **Non-invasive intracranial pressure system**. Estados Unidos. 2012.

MIDDENDORP, D. V. et al. Rural and urban differences in blood pressure and pregnancy-induced hypertension among pregnant women in Ghana. **Globalization and Health**, v. 59, p. 1-8, 2013.

MILLER, J. D. et al. Further experience in the management of severe head injury. **Journal of Neurosurgery**, v.54, p.289-299, 1981.

MIZUMOTO, N.; TANGO, H. K.; PAGNOCCA, M. L. Efeitos da hipertensão arterial induzida sobre a complacência e pressão de perfusão encefálica em hipertensão intracraniana experimental: Comparação entre lesão encefálica criogênica e balão subdural. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.55, p.289–307, 2005.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório** - Princípios e Interpretações. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2009.

MUNCH, E. et al. The Camino intracranial pressure device in clinical practice: reliability, handling characteristics and complications. **Acta Neurochirurgica**, v.140, p.113-119, 1998.

NARAYAN, R. K. et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multi-modality evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. **Journal of Neurosurgery**, v.54, p.751-762, 1981.

_____. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. **Journal of Neurosurgery**, v.56, p.650-659, 1982.

NORTH, B.; REILLY, P. Comparison among three methods of intracranial pressure recording. **Neurosurgery**, v.18, p.730-732, 1986.

OGAWA, O. et al. Hypertensive crisis in young woman with takayasu arteritis. **Internal Medicine**, v.50, p.1963-1967, 2011.

OLIVEIRA, S. M. J. V.; ARCURI, E. A. M. Medida da pressão arterial em gestante. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.5, p. 49-55, 1997.

OLIVEIRA, R. M. C. Acidente vascular cerebral isquêmico com efeito de massa. **Revista Neurociências**, v. 8, p. 86-92, 2000.

ONU. Convenção sobre a eliminação de todas as formas de discriminação contra a mulher (CEDAW). Disponível em: <<http://www.un.org/womenwatch/daw/cedaw/sessions.htm>>. Acesso em 24 de jan. de 2016.

OZLER, S. et al. The Value of Total antioxidant Status and Serum Tumor Necrosis Factor- α Levels at 24–28 Weeks of Gestation in the Prediction of Optimal Treatment Protocol in Gestational Diabetes Mellitus. 14TH WORLD CONGRESS IN FETAL MEDICINE, **Anais**, Grécia, 2015.

PARAMORE, C. G.; TURNER, D. A. Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity. **Acta Neurochirurgica**, v.127, p.79-84, 1994.

PITLYK, P. J. et al. Non-invasive Intracranial Pressure Monitoring. **Neurosurgery**, v.17(4): 581-584, 1985.

PCR ULTRASSENSÍVEL. Biomédica responsável: Ligia G. de Brito. Guarulhos, SP: Diasys Diagnostic Systems, Importado e Distribuído por BioSys LTDA, 2008/9. Instruções de uso para a determinação quantitativa de PCR de alta sensibilidade em soro fresco.

PU, Y. et al. Geographic and sex difference in the distribution of intracranial atherosclerosis in China. **Stroke**, s/v., p. 2109-2114, 2013.

REVISTA PESQUISA FAPESP. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2014/07/15/sob-pressao/>>. Acesso em 17 de out. de 2015.

REZENDE, J.; COSLOVSKY, S. Repercussões da gestação sobre o organismo – modificações sistêmicas. **Obstetrícia**, v. 8, p. 135, 1998.

RIBAS, J. T. Pesquisa de Mieloperoxidase e outros marcadores laboratoriais na gestação. 2015, 49f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2015.

RICH-EDWARDS, J. W. et al. Pregnancy Characteristics and Women's Future Cardiovascular Health: An Underused Opportunity to Improve Women's Health? **Epidemiologic Reviews**, v. 36, p. 57–70, 2014.

SAITO, M. et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis**, v. 167, p. 73-79, 2003.

SHAH, B. R.; RETNAKARAN, R.; BOOTH, G. L Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v.31, p. 1668–1669, 2008.

SHARMA, S. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 58, p. 219–229, 2014.

SIMOLKE, G. A; COX, S. M; CUNNINGHAM, G. Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. **Obstetrics & Gynecology**, v.78, p.37-42, 1991.

SINCLAIR, A. J. et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. **BMJ**, v.340, p. 1-8, 2010.

SOROKIN, Y. et al. Umbilical cord serum interleukin-6, C-reactive protein, and myeloperoxidase concentrations at birth and association with neonatal morbidities and long term neurodevelopmental outcomes. **American Journal of Perinatology**, v. 31, p. 717–726, 2014.

SOUZA, A. I.; FILHO, M. B.; FERREIRA, L. O. C. Alterações hematológicas e gravidez. **Revista brasileira de hematologia**. v.24, p29-36, 2002.

STANGL, R. et al. Continuous external CSF drainage - a perpetual problem in neurosurgery. **Surgical Neurology**. v. 50, p. 77-82, 1998.

SUNDBARG, G.; NORDSTROM, C. H.; DERTROM, S. Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. **British Journal of Neurosurgery**, v.2, p.485-495, 1988.

TGO. Farmacêutico responsável: Jorge A. Janoni. São Gonçalo, RJ: Kovalent do Brasil LTDA, 2011. Bula de reagentes para determinação quantitativa de creatinina em soro ou plasma.

TGP. Farmacêutico responsável: Jorge A. Janoni. São Gonçalo, RJ: Kovalent do Brasil LTDA, 2011. Bula de reagentes para determinação quantitativa de creatinina em soro ou plasma.

THURTELL, M. J. et al. Obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension: comparison with matched population data. **Journal of Neurology**, v.260, p.1748–1751, 2013.

TREVISAN, M. R. et al. Perfil da Assistência Pré-Natal entre Usuárias do Sistema Único de Saúde em Caxias do Sul. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.24 (5), p. 293-299, 2002.

UREIA. Farmacêutico responsável: Jorge A. Janoni. São Gonçalo, RJ: Kovalent do Brasil LTDA, 2011. Bula de reagentes para determinação quantitativa de ureia em soro ou plasma.

VILELA, G. H. F. **Desenvolvimento de um sistema minimamente invasivo para monitorar a pressão intracraniana**. 2010. Tese (Doutorado em Física Aplicada) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos. 2010.

VOZAROVA, B.; et al. High White blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, p. 455-461, 2002.

XU, X. et al. Ambient air pollution and hypertensive disorder of pregnancy. **Journal Epidemiol Community Health**, v. 68, s/p. 2014.

WAHLSTRÖM, M. R. Severe traumatic brain injury in pediatric patients: treatment and outcome using an intracranial pressure targeted therapy - the Lund concept. **Intensive Care Medicine**, v. 31, p. 832–839, 2005.

WALLIS, C. M. et al. Associations of blood pressure change in pregnancy with fetal growth and gestational age at delivery: Findings from a prospective cohort. **Hypertension**, v. 64, p. 36-44, 2014.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
Av.: Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP: 84030-900 Bloco M, Sala 100
Campus Uvaranas Ponta Grossa Fone: (42) 3220.3108 e-mail: seccoep@uegp.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, _____, estou sendo convidada a participar da pesquisa “Aplicação clínica de nova tecnologia para aferição de pressão intracraniana e análise laboratorial: um estudo com gestantes”, sob responsabilidade do Profº Dr. José Carlos Rebuglio Velloso, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UEPG, com a participação do Farmacêutico Daniel da Silveira. O objetivo da pesquisa é analisar como se comporta a Pressão Intracraniana (PIC) da gestante, através de uma metodologia não invasiva e inovadora, relacionando os resultados dos meus exames laboratoriais com a finalidade de avaliar possíveis alterações que ainda são desconhecidas.

Sei que a minha participação é totalmente voluntária, podendo: recusar-me a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à minha pessoa. Tenho conhecimento ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a minha identidade. Os dados serão divulgados através de resumos em congresso e/ou artigos.

Após as análises serei informada dos resultados desta pesquisa da qual participo. Minha participação é voluntária, portanto não receberei recompensa ou gratificação nem pagarei para participar. Será garantido o livre acesso a todas as informações e retirada de dúvidas sobre o estudo, enfim, tudo o que eu quiser saber antes, durante e depois da participação na pesquisa. Em caso de dúvidas, entrarei em contato com qualquer um dos membros da pesquisa ou com a Comissão de Ética em Pesquisa da UEPG:

José Carlos Rebuglio Velloso

UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 21.

Telefone: (42) 3220-3113

Daniel da Silveira

UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 21.

Telefone: (42) 9918-8799

Comitê de Ética em Pesquisa

UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 100.

Telefone: (42) 3220-3108.

Li, portanto, este termo, fui orientada quanto a esta pesquisa e concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não receberei ou pagarei nenhum valor econômico pela minha participação.

Assinatura da convidada para a pesquisa

Assinatura pesquisador responsável

Assinatura pesquisador participante

Ponta Grossa, ____ de _____ de 2014.

ANEXO B - Ficha para registro e coleta de dados

FICHA PARA REGISTRO E COLETA DE DADOS
 PROJETO: Aplicação clínica de nova tecnologia para aferição de pressão intracraniana e
 análise laboratorial: um estudo com gestantes.

Coleta de dados das gestantes

I	DADOS Pessoais		
Entrevistada:			
Condição: ☐ Trabalha fora ☐ Dona de Casa ☐ Serviço comunitário ☐ Autônoma ☐ Outra			
Ocupação/trabalho:			
Estado Civil: ☐ Casada ☐ União Estável ☐ Solteira ☐ Viúva ☐ Separada/Divorciada			
Idade:		Estado de Origem:	
Nº de Filhos total: M: F:		Filhos com Deficiência Física / Mental: ☐ sim ☐ não Quantos/qual	
Número da gestação: ☐ primeira ☐ segunda ☐ mais			
Intervalo interpartal:			
Escolaridade: ☐ Analfabeto ☐ Fundamental Incompleto ☐ M. Incompleto ☐ Sup. Incompleto ☐ Alfabetizado ☐ Fundamental Completo ☐ M. Completo ☐ Sup. Completo			

II - SAÚDE, DOENÇA, ESTADO GESTACIONAL			
Meses de gravidez:			
Trimestre Gestacional: ☐ 1º Trimestre ☐ 2º Trimestre ☐ 3º Trimestre			
Gravidez de risco? ☐ sim ☐ não motivo:			
Apresenta algum problema de saúde? ☐ sim ☐ não			
Utiliza algum medicamento? ☐ sim ☐ não qual(is)?			
Faz uso de vitaminas ou suplementos minerais? ☐ sim ☐ não qual (is)?			
Fuma? ☐ sim ☐ não quantidade/dia: parou/tempo:			
Usa álcool? ☐ sim ☐ não quantidade/dia: parou/tempo:			
Usa alguma droga? ☐ sim ☐ não quantidade/dia: parou/tempo:			

III - SINAIS / SINTOMAS / AGRAVOS / COMENTÁRIOS	
Queixa durante a gravidez	
☐ Fraqueza ☐ Tontura ☐ Mal-estar ☐ Dor de cabeça ☐ Sudorese ☐ Salivação ☐ Outra:	☐ Boca seca ☐ Náuseas ☐ Falta de ar ☐ Ansiedade ☐ Fadiga ☐ Insônia
☐ Hemorragia ☐ Alterações na fala ☐ Abalos musculares ☐ Perda de apetite ☐ Vômitos ☐ Visão turva	☐ Diarreia ☐ Gastrite ☐ Irritabilidade ☐ Reação alérgica ☐ Perda sensibilidade ☐ Convulsão
Histórico de doença na família	
☐ Hipertensão ☐ Diabetes	☐ Imunológicas ☐ Dislipidemia
☐ Neurológicas ☐ Outras	
Quais	
☐ Assinalar se ficou internado para algum tratamento ou cirurgia Quanto tempo	Dias de Afastamento do Trabalho:
Sofreu algum traumatismo, abalo, acidente, forte estresse?	
☐ sim ☐ não Qual	
Tem alguma atividade de lazer?	
☐ sim ☐ não Tipo e regularidade:	
Faz alguma atividade física?	
☐ sim ☐ não Tipo e regularidade:	
Sono h/noite: Alterado: ☐ não ☐ sim Motivo:	Repouso dia: ☐ sim ☐ não min/dia:
COMENTÁRIOS / INFORMAÇÕES ADICIONAIS	
Orientador / Responsável Técnico:	
Entrevistado:	

ANEXO C - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - UEPG

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aplicação clínica de nova tecnologia para aferição de pressão intracraniana e análise laboratorial: um estudo com gestantes

Pesquisador: JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32471514.7.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 734.587

Data da Relatoria: 23/07/2014

Apresentação do Projeto:

Será medida a pressão intracraniana de gestantes de alto risco, será aplicada a nova tecnologia para aferição da PIC, por meio de tecnologia não invasiva fornecida pelos pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP- São Carlos/SP). Essa pesquisa será no Centro Municipal da Mulher – CMM, sendo esse centro responsável pelo acompanhamento das gestantes de alto risco no município de Ponta Grossa. Os exames serão prescritos pelo médico que irá encaminhá-la para o Laboratório Municipal para a coleta de sangue, sendo esse mesmo local responsável pela realização dos exames. A amostra será de 180 gestantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a Pressão Intracraniana (PIC) em gestantes através de nova tecnologia capaz de realizar essas medições de uma forma não invasiva, comparando-se os três trimestres de gestação.

Objetivo Secundário:

Observar se há variação da PIC e Pressão arterial nos diferentes trimestres de gestação; Avaliar por meio de questionário a ser elaborado, informações clínicas relevantes à avaliação da gestante, tais como hábitos alimentares, sedentarismo, tabagismo, tratamentos farmacológicos, existência de

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12

Bairro:

CEP: 84.030-900

UF: PR

Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42-)3220-3108

Fax: (42-)3220-3102

E-mail: seccoep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 734.587

morbidades; Avaliar laboratorialmente as voluntárias da pesquisa por meio de técnicas hematológicas e bioquímicas; Associar os dados laboratoriais com os resultados da avaliação da PIC e se possível correlaciona-los.

– Associar os dados laboratoriais com os trimestres de gestação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não apresenta riscos em virtude de a metodologia para medição da PIC a ser empregada ser não invasiva. Haverá o desconforto natural das coletas de sangue a serem realizadas, sem que esta pesquisa cause maior risco às gestantes do que elas correriam no atendimento médico-laboratorial.

Em relação aos benefícios, a gestante terá acesso a um dado de extrema importância que não é realizado de forma rotineira ainda, fornecendo assim, informações mais detalhadas sobre o seu estado de gravidez e com isso aumentando sucesso no tratamento dos casos alterados e detectados pelo equipamento e também no monitoramento delas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Por ser metodologia inovadora, é de relevância.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos estão adequados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12

Bairro:

CEP: 84.030-900

UF: PR

Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42-)3220-3108

Fax: (42-)3220-3102

E-mail: seccoep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 734.587

PONTA GROSSA, 31 de Julho de 2014

Assinado por:
Ana Cristina Oltramari Toledo
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748 bl M sala 12

Bairro:

CEP: 84.030-900

UF: PR

Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42-)3220-3108

Fax: (42-)3220-3102

E-mail: seccoep@uepg.br

ANEXO D - Concessão do campo de pesquisa



PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTA GROSSA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, Ângela Conceição de Oliveira Pompeu, responsável pela Secretaria Municipal de Saúde de Ponta Grossa, autorizo a realização do Projeto de pesquisa intitulado “APLICAÇÃO CLÍNICA DE NOVA TECNOLOGIA PARA AFERIÇÃO DE PRESSÃO INTRACRANIANA E ANÁLISE LABORATORIAL: UM ESTUDO COM GESTANTES”, condicionando para o início de execução das atividades, a entrega à Secretaria Municipal de Saúde, o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa, aprovando a realização do referido Projeto.

Ressalto que qualquer publicação oriunda desta pesquisa, deverá constar o nome e o logotipo desta Instituição.

Ponta Grossa, 30 de maio de 2014


Ângela Conceição de Oliveira Pompeu
Secretária Municipal de Saúde

