



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Juliane Rosa Poiati

Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador
de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo em
mulheres com pré-eclâmpsia

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em
Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Therezinha Medeiros Borges
Coorientador: Prof. Dr. José Carlos Peraçoli

Botucatu

2017

Juliane Rosa Poiati

Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador
de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo em
mulheres com pré-eclâmpsia

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em
Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Therezinha Medeiros Borges
Coorientador: Prof. Dr. José Carlos Peraçoli

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Poiati, Juliane Rosa.

Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia / Juliane Rosa Poiati. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Vera Therezinha Medeiros Borges

Coorientador: José Carlos Peraçoli

Capes: 40101150

1. Pré-eclâmpsia. 2. Coração - Ventrículo esquerdo.
3. Hipertrofia ventricular esquerda. 4. Peptídeo natriurético encefálico.

Palavras-chave: BNP; Hipertrofia do ventrículo esquerdo; Peptídeo natriurético cerebral.

Dedicatória

Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!

Mario Quintana

*Ao meu pai **José Luís** que me ensinou o valor da perseverança e do trabalho.*

MÃE...

São três letras apenas,
As desse nome bendito:
Três letrinhas, nada mais...
E nelas cabe o infinito
E palavra tão pequena
Confessam mesmo os ateus
És do tamanho do céu
E apenas menor do que Deus!

Mario Quintana

*À minha mãe **Noêmia** que sempre me encaminhou, muito bem, para o BEM.*

Para estar junto, não é preciso estar próximo e sim do lado de dentro

Leonardo da Vinci

*Às minhas irmãs **Jaqueline e Maria Clara** pela certeza de que jamais estarei só.*

A vida é construída nos sonhos e concretizada no amor.

Chico Xavier

*Aos meus Meninos **Marcelo, Rafael e Fernando** meu o amor por vocês é minha
força motriz.*

***Agradecimentos
Especiais***

Os verdadeiros laços de família não são, os da consanguinidade, e sim os da simpatia e da comunhão de idéias.

Allan Kardec

Ao Professor José Carlos Peraçoli

À Professora Vera T. M. Borges

*Agradeço pelas orientações na ciência e na vida.
Obrigada por fazerem parte da minha família.*

Agradecimentos

Agradeço a todos que, de diferentes formas, contribuíram para o desenvolvimento desta tese de doutorado.

Às gestantes, pela colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

Aos funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pela atenção e disponibilidade.

Aos colegas do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, aos quais sou grata pela minha formação.

Ao Prof. Joélcio Francisco Abbade, pelas sugestões científicas e colaboração na análise estatística deste trabalho.

Ao Prof. Roberto Antônio A. Costa, pelos conselhos e sugestões pertinentes.

À Prof. (a) Silméia Garcia Zanati Bazan, pelos ensinamentos e realização dos exames ecocardiográficos.

À Prof. (a) Beatriz B. Matsubara, que mesmo distante se mantém presente através dos ensinamentos deixados.

À Dra. Cláudia Garcia Magalhães, Dra. Juliana M. S. Villas Boas e Dra. Fernanda R.G. Batista, pela cumplicidade e cooperação sempre presente em nossa amizade.

À Ingrid Cristina Weel, Mariana Romão e Vanessa Rocha Ribeiro, pela realização dos exames laboratoriais.

Sumário

Sumário

Página

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO.....	4
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO.....	10
OBJETIVOS	18
SUJEITOS E MÉTODOS	20
RESULTADOS	26
DISCUSSÃO.....	32
PERSPECTIVAS	36
CONCLUSÕES.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS.....	50

Lista de Abreviaturas

DDVE – Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

ER – Espessura relativa da parede

HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda

IMC – Índice de Massa Corpórea

iMVE – Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo

MVE – Massa do Ventrículo Esquerdo

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PE – Pré-eclâmpsia

PPVE – Espessura Diastólica da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo

SIVE – Espessura Diastólica do Septo Interventricular

VE – Ventrículo Esquerdo

Resumo

Resumo

Objetivo: Determinar o valor da concentração do BNP que se associa à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) em mulheres com pré-eclâmpsia (PE).

Métodos: Realizou-se estudo observacional, descritivo e transversal em gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que receberam assistência obstétrica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Foram excluídas do estudo gestantes portadoras de patologia clínica ou gestacional associada a alterações cardiovasculares (diabetes, hipertensão arterial crônica, cardiopatias, colagenoses, nefropatias). Considerando a prevalência de hipertrofia concêntrica do VE nessa população de 27% e assumindo a margem de erro de 10% e confiabilidade de 95%, o tamanho amostral calculado foi de 76 gestantes. No momento do diagnóstico de PE as gestantes selecionadas foram submetidas à coleta de sangue venoso para determinação da concentração sérica de BNP e ao exame de ecocardiograma para identificação de hipertrofia concêntrica do VE. As correlações entre o índice de massa do VE (iMVE) e entre a espessura relativa da parede (ER) e o BNP foram realizadas pelo teste de Spearman. O ponto de corte da concentração do BNP, que identifica hipertrofia concêntrica do VE, foi estabelecido pela curva ROC, utilizando-se o programa estatístico SPSS for Windows.

Resultados: A hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo foi diagnosticada em 48,7% das gestantes. O ponto de corte do valor da concentração do BNP, que identifica a hipertrofia concêntrica do VE, foi 203pg/mL (sensibilidade de 88%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 69%, valor preditivo negativo de 93% e acurácia de 83%). A área sob a curva foi 0,87 (IC 95%= 0,79 – 0,95). A correlação entre o iMVE e a ER com a concentração do BNP foi significativa (iMVE: $r=0,49$; $p<0,0001$; ER: $r=0,50$; $p<0,0001$).

Conclusões: O presente estudo encontrou correlação positiva entre os valores de

BNP e hipertrofia do VE, além de determinar o ponto de corte (203 pg/ml) para o diagnóstico dessa condição. Utilizar o BNP como rastreamento de hipertrofia do VE pode ajudar na racionalização da indicação do ecocardiograma para confirmação diagnóstica.

Palavras – Chave: BNP, hipertrofia do ventrículo esquerdo, peptídeo natriurético cerebral.

Abstract

Abstract

Objective: To determine BNP concentration value associated with the presence of left ventricular hypertrophy (LV) in women with pre-eclampsia (PE).

Methods: An observational, descriptive and cross-sectional study was performed in pregnant women diagnosed with preeclampsia, who have received obstetric care at Botucatu Medical School Clinical Hospital - Unesp. Pregnant women with clinical or gestational pathology associated with cardiovascular alterations such as diabetes, chronic hypertension, heart diseases, collagenosis, nephropathies were excluded from the study. Considering the prevalence of LV concentric hypertrophy in this population of 27% and assuming the margin of error of 10%, as well as reliability of 95%, the calculated sample size was of 76 pregnant women. At the moment of PE diagnosis the selected pregnant women were submitted to both venous blood collection (in order to determine BNP serum concentration) and to echocardiogram examination (to identify LV concentric hypertrophy). Correlations between LV mass index (iMVL), relative wall thickness (WT) and BNP were performed with Spearman test. The cut off of BNP concentration, which identifies LV concentric hypertrophy, was established with ROC curve, using the statistical program SPSS for Windows.

Results: Left ventricular concentric hypertrophy was diagnosed in 48.7% of the pregnant women. The cut off value of BNP concentration, which identifies LV concentric hypertrophy, was 203pg / mL (sensitivity 88%, specificity 80%, positive predictive value 69%, negative predictive value 93%, and accuracy 83%). The area under the curve was 0.87 (95% CI = 0.79-0.95). The correlation between iMVL and WT with BNP concentration was significant (iMVE: $r=0,49$; $p<0,0001$; ER: $r=0,50$; $p<0,0001$).

Conclusions: The present study found a positive correlation between BNP values and LV hypertrophy. Moreover, it determined the cut off (203 pg / ml) for the

diagnosis of this condition. Therefore, using BNP as a screening method for LV hypertrophy may help to rationalize echocardiographic indication for diagnosis confirmation.

Keywords: BNP, left ventricular hypertrophy, brain natriuretic peptide.

Introdução

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas da gestação são causas importantes de morbimortalidade tanto a curto quanto a longo prazo para as mães e seus recém-nascidos. Na África e na Ásia quase um décimo e na América Latina um quarto de todas as mortes maternas se associam com os quadros de hipertensão na gestação (1,2).

Entre essas síndromes, a pré-eclâmpsia se destaca como a principal entidade relacionada a pior desfecho materno e perinatal, com incidência entre 5% e 7% das gestações (3). Trata-se de uma doença exclusiva da gravidez, de etiologia ainda não estabelecida, que se caracteriza por sua manifestação multissistêmica, comprometendo preferencialmente alguns órgãos alvo como rins, cérebro, fígado, coração, sistema de coagulação e placenta e determinando as alterações clínicas clássicas da pré-eclâmpsia, constituídas pela hipertensão arterial associada à proteinúria e suas complicações. Entre os órgãos alvos envolvidos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, o conhecimento do impacto dessa patologia no coração ainda permanece escasso e contraditório.

Durante a gestação normal, ocorrem alterações hemodinâmicas, como aumento do débito cardíaco, da frequência cardíaca, do volume intravascular e da complacência vascular, com redução da resistência vascular periférica. Essas modificações impõem ao coração sobrecarga hemodinâmica, decorrente do aumento da pré-carga. Por outro lado, a diminuição da resistência vascular

periférica reduz a pós-carga, que facilita o desempenho do ventrículo esquerdo (VE) e equilibra o sistema cardiovascular. Como resultado ocorre aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo (iMVE) sem alterar a espessura relativa da parede (ER). Portanto, a gestação determina remodelação cardíaca fisiológica, mediada pela pré-carga, mantendo a geometria ventricular. Essas modificações são consideradas fisiológicas, pois não evoluem com prejuízo da função cardíaca, aumento da morbimortalidade e efeitos deletérios no coração a longo prazo. Trata-se, portanto, de alterações benignas, normalmente reversíveis (4–6).

Por outro lado, na pré-eclâmpsia, ocorre depleção do volume intravascular secundária ao vasoespasmio arteriolar, diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica e da pós-carga. Portanto, a pré-eclâmpsia é um modelo de sobrecarga de pressão aguda, em que o coração responde com aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo, do átrio esquerdo e dos volumes diastólico e sistólico do VE, determinando alteração na sua geometria o que pode ser acompanhado ou não de déficit funcional(7–9).

Simmons et al. (2002) (10) identificaram aumento simultâneo da massa do ventrículo esquerdo (MVE) e do trabalho cardíaco, concluindo que, a modificação da estrutura do ventrículo tem como objetivo minimizar a demanda de oxigênio ao miocárdio e preservar a sua função. Após a observação da mudança da morfologia cardíaca na pré-eclâmpsia surgiram questões relacionadas às possíveis sequelas a curto e longo prazo. Durante a gestação detecta-se relação direta entre a alteração da geometria e a função cardíaca nos eventos cardiopulmonares e após

seu término identificaram-se outras complicações.

Melchiorre et al. (2011) (11) identificaram grande número de pacientes com alterações morfofuncionais do VE no primeiro ano pós-parto. Em outro estudo demonstraram progressão da hipertrofia e disfunção do VE em mulheres que tiveram pré-eclâmpsia pré-termo (9). Considerando que, a hipertrofia do VE é alteração frequente na pré-eclâmpsia e importante preditor de complicações cardiovasculares é possível inferir que, o aumento significativo de risco dessas mulheres desenvolverem essas complicações após o término da gestação está diretamente relacionado à persistência dessa modificação na estrutura do coração. Portanto, identificar a hipertrofia do VE torna-se essencial para o reconhecimento de futuros prejuízos na saúde dessa população de mulheres (12–14).

Os peptídeos natriuréticos, particularmente o BNP (*brain natriuretic peptide*), são considerados importantes biomarcadores da função cardíaca (15,16), sendo um preditor independente de eventos cardiovasculares e de mortalidade em diferentes populações (17–21). Esse peptídeo é sintetizado principalmente nos cardiomiócitos dos ventrículos, sob a forma de pro-BNP, e clivado em dois produtos, o NT pro-BNP (inativo) e o BNP (ativo), que uma vez presentes na circulação, desempenham ação vasodilatadora e diurética e inibem a secreção de renina-aldosterona (22). O BNP não permanece estocado, sendo basicamente sintetizado e secretado em resposta ao estiramento do cardiomiócito atrial ou ventricular, devido à sobrecarga de volume ou de pressão. Sua concentração

plasmática é baixa e a meia vida é curta, em torno de 21 minutos (23). A concentração do BNP apresenta correlação positiva com as dimensões, o volume e a massa cardíaca, estando inversamente relacionada com a fração de ejeção e aumentada na situação de hipertrofia ventricular esquerda. Em pacientes não gestantes com fração de ejeção normal, valores de BNP acima de 100pg/mL indicam forte predição de disfunção diastólica grave (24).

Na gravidez, as concentrações séricas NT-proBNP são maiores do que em mulheres não grávidas (25). Hameed et al. (26) foram pioneiros em avaliar as alterações longitudinais da concentração de BNP em gestações normais e no período pós-parto, em comparação com controles não gestantes saudáveis. Verificaram que, a concentração de BNP de gestantes é aproximadamente duas vezes maior que a de não gestantes, refletindo o aumento fisiológico do débito cardíaco durante a gravidez. O aumento da concentração do BNP ocorre desde o primeiro trimestre e permanece até o período pós-parto. Estes resultados corroboram os relatos de aumento significativo no débito cardíaco tão precoce quanto a 5ª semana de gestação e que persiste além da 24ª semana após o parto(27–29).

Yurteri-Kaplan et al.(30) determinaram o padrão da concentração do BNP em gestação única, sem complicações, encontrando o valor médio de 23 ± 16 pg/mL e mediana de 20pg/mL com um intervalo interquartil de 20pg/mL. Verificaram ainda que, o valor do BNP se correlaciona negativamente com o peso pré-gravídico, índice de massa corpórea, peso atual e frequência cardíaca. Não houve

relação entre o BNP e hemoglobina, idade gestacional ou pressão arterial, seja sistólica, diastólica ou pressão arterial média. A literatura também relata correlação negativa entre peso e BNP(14,16,19,31). Além disso, em pacientes com insuficiência cardíaca, o efeito da obesidade sobre a concentração de BNP parece ser independente da carga hemodinâmica (32). Acredita-se que, o tecido adiposo propicia aumento de receptores natriuréticos, o que se pode aplicar à população obstétrica.

Fayers et al. (2013) (33) verificaram que, no período pré-parto a concentração plasmática de BNP aumenta significativamente em gestantes com pré-eclâmpsia quando comparadas com gestantes normotensas, diminuindo significativamente no período pós-parto. Segundo esses autores, embora pareça que o aumento plasmático de BNP ocorra pela expansão progressiva do enchimento cardíaco, deve ser lembrado que a pré-eclâmpsia se caracteriza pelo estado de redução do volume intravascular e de acentuada vasoconstrição periférica. Assim, o aumento da concentração do BNP pode ser consequente à remodelação do miocárdio e à disfunção ventricular sub-clínica que acompanha a grave situação de vasoconstrição. Os achados destes autores sugerem que o BNP reflete a sobrecarga do miocárdio, hipótese confirmada pela redução da concentração do BNP no puerpério, quando a placenta é removida.

Mulheres com pré-eclâmpsia têm aumento da sensibilidade à angiotensina II, que resulta em aumento da vasoconstrição periférica e retenção de volume

(34,35). O BNP bloqueia a liberação de renina e uma das razões para a sua ativação pode ser o desarranjo no sistema renina angiotensina que ocorre na pré-eclâmpsia (34). Segundo Fayers et al. (2013) (36), a concentração do BNP é significativamente afetada pela idade, sexo, função renal e obesidade. Dada a sua correlação com múltiplas variáveis cardíacas, a concentração do BNP tem alta sensibilidade e baixa especificidade para a detecção de aumento nas pressões de enchimento ventricular esquerdo.

Conforme a revisão sistemática de Afshani et al. (2013) (37), a maioria das investigações, geralmente de tamanho amostral pequeno, demonstra que a pré-eclâmpsia está associada com concentração aumentada de peptídeos natriuréticos. Porém, não existem dados suficientes para se afirmar que, o aumento da concentração desses peptídeos nessa população, identifica risco futuro de complicações cardiovasculares ou parto prematuro, sugerindo os estudos que essa abordagem merece uma investigação aprofundada. Também concluem que não existem dados suficientes para se associar eclâmpsia com aumento da concentração de BNP.

Os resultados de Sadlecki et al. (2016) (38) são consistentes com os resultados de estudos anteriores em que, gestantes com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional apresentam concentrações séricas significativamente maiores de NT-proBNP do que mulheres com gestação normal. Além disso, os autores verificaram que o aumento da concentração sérica de NT-proBNP é um indicador significativo de ocorrência de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional,

podendo ser um marcador clínico, tanto na identificação de pacientes com risco de desenvolver essas doenças como na indicação de tratamento intensivo, o que por sua vez pode se refletir em melhores resultados no puerpério.

Apesar das evidências da literatura indicarem os benefícios do uso clínico dos peptídeos natriuréticos no diagnóstico e estratificação de risco de pacientes com insuficiência cardíaca, ainda faltam informações sobre o seu uso como marcadores na gestação e especialmente na pré-eclâmpsia.

Objetivos

Objetivos

Objetivo Geral

- Determinar a concentração sérica de BNP capaz de identificar hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia.

Objetivos Específicos

- Correlacionar o índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) e a espessura relativa da parede (ER) com a concentração plasmática do BNP em mulheres com pré-eclâmpsia;
- Construir a curva ROC para determinar o valor da concentração do BNP que corresponde à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia.

Sujeitos e Métodos

Sujeitos e Métodos

Desenho do Estudo

Foi realizado estudo observacional, descritivo e transversal em gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, que receberam assistência pré-natal e ao parto no Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu- Unesp.

Tamanho Amostral

Considerando que a prevalência de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo em pacientes com pré-eclâmpsia foi de 27% (39) e assumindo uma margem de erro de 10% e confiabilidade de 95%, o tamanho amostral mínimo calculado foi de 76 gestantes.

Seleção de Sujeitos

Foram selecionadas gestantes com pré-eclâmpsia que receberam assistência obstétrica no Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu- Unesp.

Crítérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia e gestação única.

Crêterios de não inclusão

Pacientes com pr -eclâmpsia associada a qualquer patologia clínica ou gestacional, capaz de produzir altera es cardiovasculares (diabetes, hipertensão arterial cr nica, cardiopatias, colagenoses, nefropatias).

Variáveis estudadas

- Presença ou ausência de hipertrofia concêntrica do VE: determinada por ecocardiograma (padrão ouro)
- Concentra o do peptídeo natriurético cardíaco (BNP) em pg/mL

Variáveis de Controle

- Idade materna: em anos
- Cor: qualificada em branca e não branca
- Paridade: estratificada em nulípara e mlt para
-  ndice de massa corpórea (IMC) - calculado pela fórmula: peso/altura² e expresso em Kg/m²
- Idade Gestacional (IG): quantificada em semanas e determinada pela data da última menstrua o e/ou exame ultrassonográfico precoce (≤ 20 semanas de gesta o)
- Pressão arterial sistólica (PAS): expressa em mmHg
- Pressão arterial diastólica (PAD): expressa em mmHg

Conceitos (40)

- **Hipertensão arterial** – definida como pressão arterial maior ou igual 140 x 90mmHg, em duas medidas com diferença de 4 horas entre elas.

- **Proteinúria** – definida pela presença de 300mg de proteína ou mais em

amostra de urina de 24 horas

- **Pré-eclâmpsia** – definida pela manifestação de hipertensão arterial, associada à proteinúria, após a 20ª semana de gestação, em mulheres previamente normotensas. Também foi considerado pré-eclâmpsia quando, mesmo na ausência de proteinúria, houve manifestação de eclâmpsia iminente, eclâmpsia ou síndrome HELLP.

- **Hipertrofia Concêntrica:** presença de índice de massa do VE igual ou maior a $45\text{g}/\text{m}^{2,7}$ e espessura relativa da parede maior que 0,42.

Dados antropométricos

Os dados antropométricos (peso e altura) foram aferidos durante a consulta pré-natal ou durante a internação, previamente às avaliações ecocardiográficas e laboratoriais. As padronizações das aferições seguiram o protocolo do Serviço de Obstetrícia.

Determinação do BNP plasmático

No momento do diagnóstico de pré-eclâmpsia colheu-se uma amostra de 10mL de sangue venoso diretamente em tubo do sistema Vacutainer® (Becton Dickinson), contendo heparina e devidamente identificado. A amostra de sangue foi imediatamente centrifugada durante 10 minutos a 2000rpm e na temperatura ambiente para obtenção de plasma, cujo volume foi aliquoteado e armazenado à -80°C até o momento da determinação da concentração do BNP. Para sua determinação empregou-se ensaio imunoenzimático competitivo (ELISA), seguindo-se as instruções do fabricante (Wuhan EIAab, Science Co., Ltd, China, cat no. E0541h). Inicialmente, 50uL da solução padrão de BNP ou da amostra de plasma das gestantes foi adicionado aos orifícios da placa. A solução de detecção A (50uL) foi imediatamente adicionada aos orifícios e a placa incubada por 60 minutos a 37°C . A seguir a placa foi submetida a quatro lavagens com solução tampão e em seguida a reação foi incubada com 100uL do reagente revelador por

45 minutos a 37°C. Após novo ciclo de lavagens da placa, 90uL da solução de substrato foram adicionados a cada orifício e a placa foi incubada à temperatura ambiente e ao abrigo da luz por 20 minutos. A reação foi bloqueada pela adição de 50uL de ácido sulfúrico 2M, sendo a leitura da placa realizada em leitor de ELISA (Multiskan EFLAB, Helsinki, Finland) com comprimento de onda de 450nm. O limite de sensibilidade do kit foi de 3,90 pg/mL.

Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, por um único examinador, médico do Serviço de Cardiologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

O exame ecocardiográfico (modo M, 2D e Dopplerfluxometria) foi realizado no momento do diagnóstico de pré-eclâmpsia, após repouso de 15 minutos, em ambiente calmo e com temperatura controlada, com a gestante em posição lateral esquerda. Utilizou-se o equipamento Vivid S6 da GE (General Electric) dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography (41). Todas as medidas foram efetuadas em três ciclos cardíacos, usando-se como valor a média aritmética das aferições. Durante todo o exame uma derivação eletrocardiográfica foi monitorada.

Calculou-se a massa do VE (g) pela fórmula de Devereux e Reichek: $MVE = \{ [(SIVE + PPVE + DDVE)^3 - DDVE^3] \times 1,04 \} - 13,6$; onde SIVE corresponde à espessura diastólica do septo interventricular, PPVE à espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo e DDVE ao diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. Calculou-se o índice de Massa do VE (iMVE) pela fórmula: $MVE / \text{estatura}^{2,7}$, onde a estatura da paciente foi expressa em metros. A espessura relativa da parede (ER) foi calculada de acordo com a fórmula $ER = SIVE +$

PPVE/DDVE. Para o diagnóstico de hipertrofia concêntrica do VE utilizou-se o valor do iMVE igual ou maior a $45\text{g}/\text{m}^{2,7}$ e espessura relativa da parede maior que 0,42.

As pressões sistólica e diastólica foram aferidas imediatamente após o registro ecocardiográfico, mantendo-se a paciente em decúbito lateral esquerdo. A aferição foi realizada no braço esquerdo, por meio do esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, correspondendo às pressões sistólica e diastólica ao 1º e 5º sons de Korotkoff, respectivamente. Foram efetuadas três aferições e adotada a média aritmética como valor final.

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (parecer 1.951.331- Anexo I) que dispensou a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de um estudo realizado a partir de um projeto maior no qual as participantes haviam previamente autorizado sua inclusão na pesquisa.

Análise estatística

A correlação entre o iMVE e o BNP e entre ER e o BNP foram avaliados pelo teste de correlação de Spearman. Para a construção da curva ROC utilizou-se o programa estatístico SPSS for Windows, com nível de significância de 5%.

Resultados

Resultados

As características demográficas e clínicas da população estudada estão representadas na Tabela 1. A média da idade materna foi de 25 anos, com predomínio das mulheres de cor branca (88%) e nulíparas (66%), com índice de massa corpórea médio de 31 Kg/m², idade gestacional média no momento da avaliação de 34 semanas, valor médio da pressão arterial sistólica de 157 mmHg e da diastólica de 105 mmHg.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas do grupo estudado.

	Gestantes com PE (n = 76)
Idade Materna (anos)	25 ± 7
Cor	
Branca	67 (88)
Não branca	9 (12)
Paridade	
Nulípara	50 (66)
Multípara	26 (34)
IMC no momento da avaliação (Kg/m ²)	31 ± 6
Idade Gestacional no diagnóstico (semanas)	34 ± 4
PAS (mmHg)	157 ± 16
PAD (mmHg)	105 ± 12

Valores expressos em média ± desvio padrão para variáveis contínuas e número de casos (%) para variáveis categorizadas. PE: pré-eclâmpsia; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

As avaliações obtidas pelo estudo do ecocardiograma mostram que, o valor médio do diâmetro do átrio esquerdo (AE) foi de 40 mm, da espessura relativa da parede ventricular (ER) foi de 0,42 e o do índice de massa do ventrículo esquerdo (iMVE) de 46g/m^{2,7}. A hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo esteve presente em 48,7% das gestantes (Tabela 2).

Tabela 2 – Variáveis morfométricas cardíacas e número de casos de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (VE) do grupo estudado.

	Gestantes com PE (n = 76)
AE (mm)	40 ± 3
ER	0,42 ± 0,07
iMVE (g/m ^{2,7})	46 ± 9
Hipertrofia concêntrica do VE	37 (48,68)

Valores expressos em média ± desvio padrão para variáveis contínuas e número de casos (%) para variáveis categorizadas. AE: diâmetro do átrio esquerdo; ER: espessura relativa da parede ventricular; iMVE: índice de Massa do VE.

Houve correlação positiva e significativa entre o iMVE e a concentração de BNP ($r=0,49$; $p<0,0001$) e entre a espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (ER) e a concentração de BNP ($r=0,50$; $p<0,0001$), que estão representadas graficamente nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

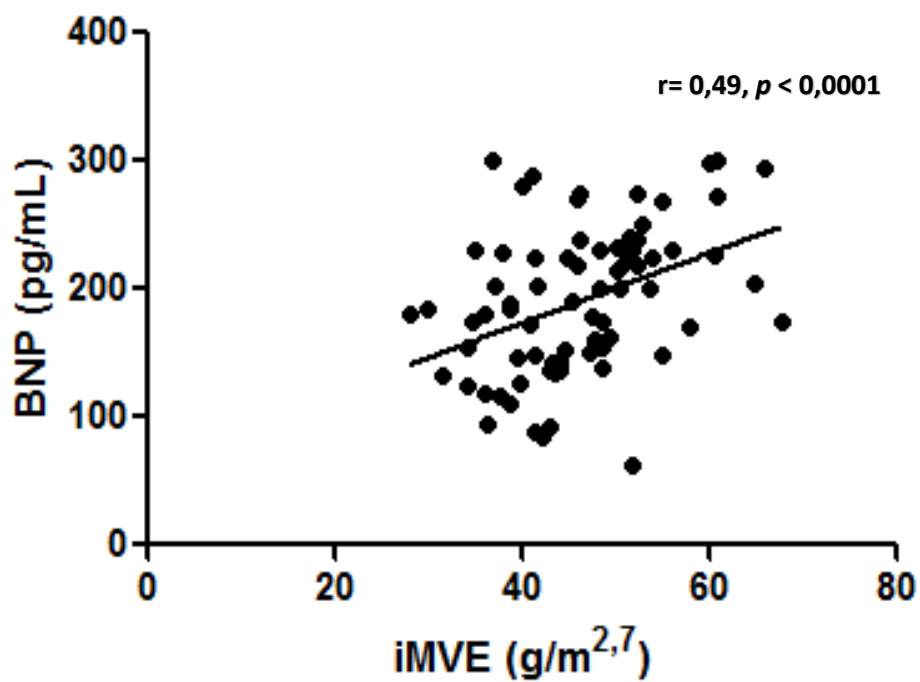


Figura 1 – Correlação entre o índice de massa do ventrículo esquerdo (iMVE) e a concentração de BNP.

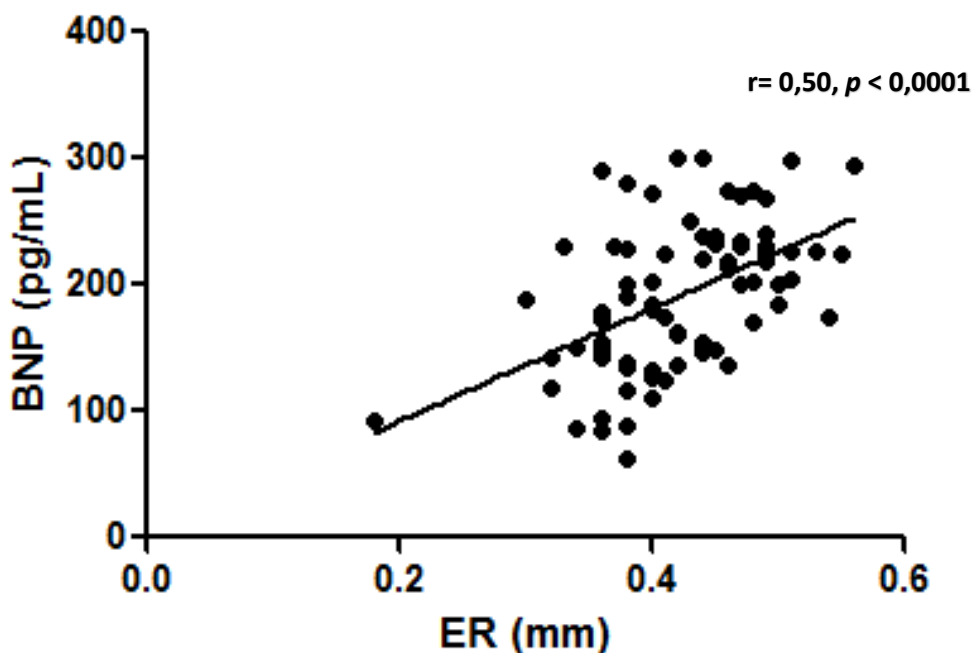


Figura 2 – Correlação entre a espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (ER) e a concentração de BNP.

O melhor valor da concentração de BNP capaz de identificar hipertrofia concêntrica do VE foi 203 pg/mL, o qual apresentou sensibilidade de 88%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo (VPP) de 69%, valor preditivo negativo (VPN) de 93% e acurácia de 83%.

Na Figura 3 encontra-se a curva ROC construída a partir da correlação entre os valores de concentração de BNP e o diagnóstico de hipertrofia do VE. A área sob a curva (ASC) encontrada foi 0,87 (IC 95%= 0,79 – 0,95).

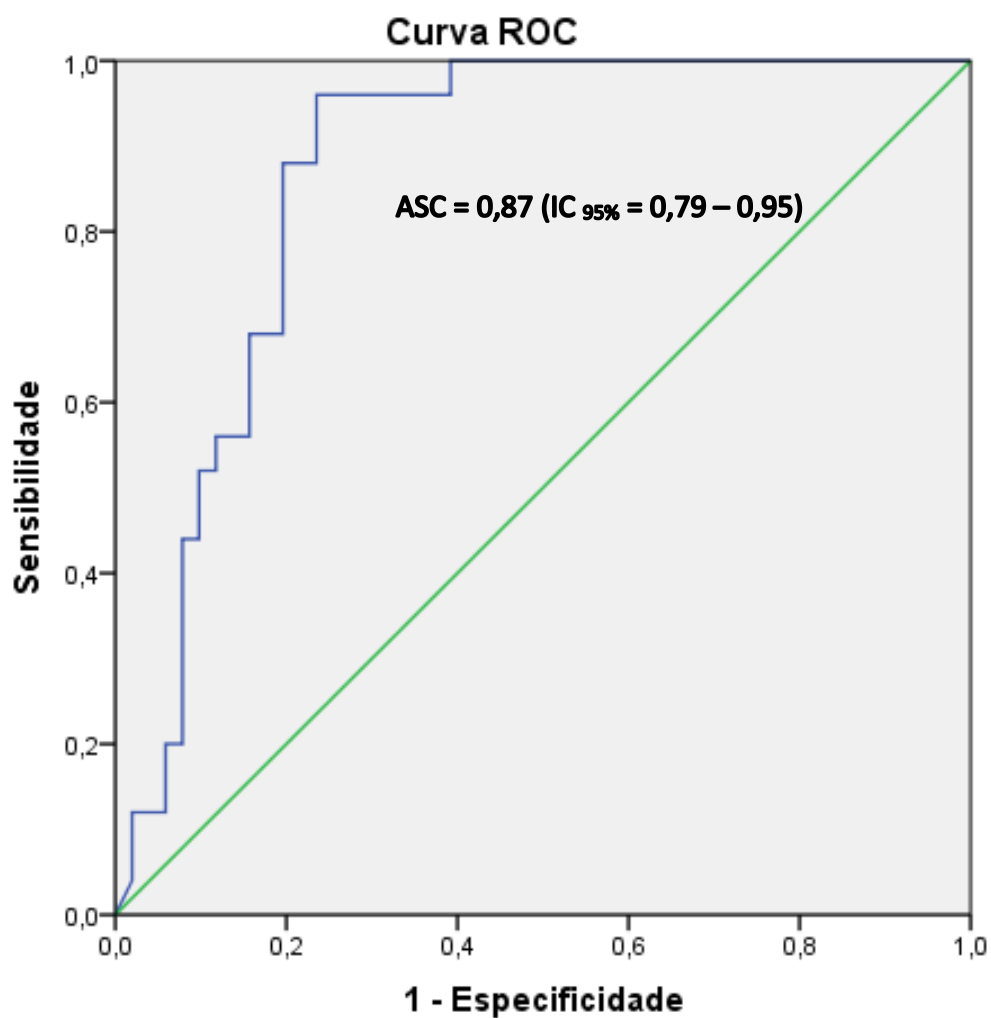


Figura 3 – Curva ROC para diagnóstico de hipertrofia concêntrica do VE a partir de BNP.

Discussão

Discussão

O presente estudo encontrou que o valor de corte de BNP para prever hipertrofia concêntrica do VE em mulheres com pré-eclâmpsia foi 203 pg/mL. Além disso, demonstrou que o BNP apresenta correlação positiva com o índice de massa do VE e com a espessura relativa da parede, sendo que aproximadamente 49% das mulheres com PE apresentaram hipertrofia concêntrica.

A literatura demonstra que, a concentração plasmática de BNP é aumentada em gestantes que desenvolvem PE, quando comparadas com gestantes normais (16,25,30,31,33,38,42–46).

Nas gestantes com PE o estresse cardíaco está relacionado ao incremento da resistência vascular periférica, depleção do volume intravascular, vasoespasmo e diminuição do débito cardíaco, resultando em aumento da massa do ventrículo esquerdo e conseqüente aumento na síntese do BNP. Ao contrário, em gestações normais, a concentração plasmática desse peptídeo, mantém-se baixa e estável durante todos os trimestres, indicando que o aumento do trabalho cardíaco inerente à gestação não é suficiente para causar alterações prejudiciais na função e estrutura do ventrículo esquerdo (16).

Entre as mulheres com pré-eclâmpsia é possível que, a determinação da concentração de BNP, aumente a sensibilidade e especificidade da predição clínica e ecocardiográfica de complicações cardiovasculares, como edema agudo de pulmão. Portanto, a determinação do valor de corte de BNP pode prever com maior exatidão este risco, assim como já demonstrado na literatura clínica (47)

Segundo a New York Heart Association, a concentração sérica de BNP corresponde à gravidade clínica da insuficiência cardíaca (48). Um valor elevado (> 100pg/mL) tem 90% de sensibilidade, 76% de especificidade e 83% de acurácia para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. De acordo com um estudo multicêntrico, realizado em salas de emergência, o valor do BNP é aceito como sendo equivalente ou melhor do que outros parâmetros, como cardiomegalia na

radiografia de tórax ou estertores no exame físico, no diagnóstico de insuficiência cardíaca (17).

Em concordância com outros estudos (49,50), o presente trabalho encontrou correlação positiva entre os valores de BNP e o índice de massa do VE e espessura relativa da parede. Além disso, estabeleceu, pela primeira vez, um “cutoff” (203 pcg/mL) para o diagnóstico de hipertrofia concêntrica do VE. Considerando que esta condição é um marcador independente de morbimortalidade cardiovascular (51) e que há evidências sugerindo sua persistência no pós parto, torna-se imperativo o seu diagnóstico.

Melchiorre et al. (2011) (52) encontraram alta prevalência de disfunção diastólica e HVE em mulheres assintomáticas nos primeiros anos após o término da gestação. Observaram também que 40% das pacientes que apresentaram PE antes da trigésima sétima semana de gravidez desenvolveram HAC nos 2 anos seguintes ao parto. Lykke et al. (2009) (53) também associaram morbidade cardiovascular subsequente à pré-eclâmpsia. Mongraw- Chaffin et al. (2010) (54) reafirmaram os achados acima ao realizar um seguimento de 30 anos em mulheres com PE prévia.

Avaliando que os recentes guidelines destacam a importância das alterações assintomáticas do VE na estratificação de risco das doenças cardíacas e definindo esta condição de insuficiência cardíaca estágio B (48), o uso do BNP para screening dessa alteração está bem indicado. Trata-se de método barato, rápido, não invasivo, de fácil execução e disponibilidade, quando comparado ao ecocardiograma.

Realizar o diagnóstico durante a gravidez, pode ser importante para o seguimento e tratamento dessas mulheres a longo prazo, impedindo a progressão da doença para fase posterior e mais grave na qual a paciente se torna sintomática e classificada como insuficiência cardíaca estágio C. Medidas simples como mudança no estilo de vida e medicações podem regredir a alteração funcional e

estrutural quando o tratamento é instituído em momento oportuno.

Perspectivas

Perspectivas

A determinação da concentração plasmática dos peptídeos natriuréticos pode ter implicações importantes para o tratamento de pacientes com pré-eclâmpsia, principalmente nos casos em que a doença se manifesta precocemente, pois a presença de valores elevados pode ajudar a identificar as pacientes que necessitam de avaliação ecocardiográfica. Mais ainda, pode determinar a estratégia terapêutica para gestantes com PE, indicando-se tratamento mais agressivo, mesmo na presença de uma discreta elevação da pressão arterial, com o intuito de reduzir a pós-carga e prevenir o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda.

Conclusões

Conclusões

Considerando-se a população estudada, o presente estudo permite as seguintes conclusões:

1. Houve correlação positiva e significativa entre o índice de massa do ventrículo esquerdo e a concentração do BNP.

2. Houve correlação positiva e significativa entre a espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo e a concentração do BNP.

3. O ponto de corte que identificou hipertrofia concêntrica foi de 203pg/mL, com sensibilidade de 88%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 69%, valor preditivo negativo de 93% e acurácia de 83%.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* junho de 2009;33(3):130–7.
2. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631–44.
3. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. In: World Health Organization. 2011.
4. Carabello BA. Evolution of the study of left ventricular function: everything old is new again. *Circulation.* junho de 2002;105(23):2701–3.
5. Pluim BM, Swenne CA, Zwinderman AH, Maan AC, van der Laarse A, Doornbos J, et al. Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with training induced left ventricular hypertrophy. *Heart.* junho de 1999;81(6):612–7.
6. Schannwell CM, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R, Strauer BE. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology.* 2002;97(2):73–8.
7. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante a, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated gestational hypertension. *BJOG* [Internet]. setembro de 2006 [citado 12 de novembro de 2014];113(9):1044–52. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16827828>
8. Magalhães CG, Borges VTM, Poiati J, Silva EG, Zanati SG, Matsubara BB PJ. Early ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in preeclampsia. 2010.

9. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. janeiro de 2011;57(1):85–93.
10. Simmons L a, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(4):H1627–33.
11. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Cardiovascular Impairment. 2011;709–16.
12. Wikström A-K, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG*. novembro de 2005;112(11):1486–91.
13. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ [Internet]*. 2007;335(7627):974. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975258><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2072042>
14. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. novembro de 2007;335(7627):974.
15. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med*. 2005;33(2):121–4.
16. Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. agosto de 2005

[citado 12 de novembro de 2014];193(2):450–4. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098869>

17. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. julho de 2002;347(3):161–7.
18. Goetze JP, Gore A, Møller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J*. dezembro de 2004;18(15):1928–30.
19. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. fevereiro de 2004;109(5):594–600.
20. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. julho de 2006;114(3):201–8.
21. Provençère S, Berroeta C, Reynaud C, Baron G, Poirier I, Desmonts J-M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med*. abril de 2006;34(4):995–1000.
22. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. dezembro de 2007;50(25):2357–68.
23. Lam CSP, Burnett JC, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM.

- Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol*. março de 2007;49(11):1193–202.
24. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H-P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. novembro de 2005;26(21):2277–84.
 25. Furuhashi N, Kimura H, Nagae H, Yajima A, Kimura C, Saito T. Brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;38(2):73–7.
 26. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol*. 2009;32(8):2007–9.
 27. Robson SC, Dunlop W, Hunter S. Haemodynamic changes during the early puerperium. *Br Med J (Clin Res Ed)*. abril de 1987;294(6579):1065.
 28. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol*. abril de 1989;256(4 Pt 2):H1060-5.
 29. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol*. novembro de 1987;94(11):1028–39.
 30. Yurteri-Kaplan L, Saber S, Zamudio S, Srinivasan D, Nyirenda T, Alvarez M, et al. Brain natriuretic peptide in term pregnancy. *Reprod Sci [Internet]*. maio de 2012 [citado 12 de novembro de 2014];19(5):520–5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547689>

31. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med* [Internet]. janeiro de 2005 [citado 12 de novembro de 2014];33(2):121–4. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843261>
32. Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, et al. BNP in overweight and obese patients with heart failure: an analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Card Fail*. outubro de 2007;13(8):663–7.
33. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. maio de 2013 [citado 10 de novembro de 2014];24(4):130–6. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3721928&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Herse F, Dechend R, Harsem NK, Wallukat G, Janke J, Qadri F, et al. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. março de 2007;49(3):604–11.
35. Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. maio de 2007;16(3):213–20.
36. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr*. maio de 2013;24(4):130–6.

37. Afshani N, Moustaqim-Barrette a, Biccard BM, Rodseth RN, Dyer R a. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. Elsevier Ltd; abril de 2013 [citado 12 de novembro de 2014];22(2):96–103. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462297>
38. Sadlecki P, Grabiec M, Walentowicz-Sadlecka M. Prenatal Clinical Assessment of NT-proBNP as a Diagnostic Tool for Preeclampsia, Gestational Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 11(9):e0162957.
39. Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, Poiati JR, Romão-Veiga M, Peraçoli JC, et al. Maternal hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early and late Pre-Eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. abril de 2017; Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17495>
40. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104.
41. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. agosto de 1980;62(2):212–7.

42. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani a, Boschi S, Bovicelli L, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. julho de 2000 [citado 12 de novembro de 2014];183(1):140–7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920322>
43. Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. abril de 2007 [citado 11 de março de 2015];196(4):328.e1-7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403408>
44. Moghbeli N, Srinivas SK, Bastek J, Lu Y, Putt ME, Cappola TP, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Biomarker for Hypertensive Disorders of Pregnancy. 2010;1(212):313–9.
45. Speksnijder L, Rutten JHW, van den Meiracker AH, de Bruin RJ a, Lindemans J, Hop WCJ, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a biomarker of cardiac filling pressures in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. novembro de 2010 [citado 11 de março de 2015];153(1):12–5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674138>
46. Okuno S, Hamada H, Yasuoka M, Watanabe H, Fujiki Y, Yamada N, et al. Brain Natriuretic Peptide (BNP) and Cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP) Levels in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. dezembro de 1999;25(6):407–10. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.1999.tb01185.x>

47. Burkhart CS, Cuthbertson BH, Mbc HB, Gibson SC, Mbc HB, Mahla E, et al. The Predictive Ability of Pre-Operative B-Type Natriuretic Peptide in Vascular Patients for Major Adverse Cardiac Events An Individual Patient Data Meta-Analysis. JAC [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;58(5):522–9. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.018>
48. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With t. Circulation [Internet]. 14 de abril de 2009;119(14):1977–2016. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064>
49. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani a, Boschi S, Bovicelli L, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol [Internet]. julho de 2000 [citado 11 de março de 2015];183(1):140–7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920322>
50. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. J Hypertens [Internet]. novembro de 2009 [citado 12 de novembro de 2014];27(11):2257–64. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809366>

51. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. dezembro de 2001;38(7):1829–35. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738281>
52. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. outubro de 2011;58(4):709–15. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844489>
53. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. junho de 2009;53(6):944–51. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433776>
54. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. julho de 2010;56(1):166–71. Recuperado de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516394>

Anexos

Anexos

Anexo I- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Relação de Biomarcadores com alterações morfofuncionais cardíacas na diferenciação entre pré-eclâmpsia precoce e tardia. Sub-Projeto I: Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado.

Pesquisador: VERA THEREZINHA
MEDEIROS BORGES **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 64894917.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.951.335

Apresentação do Projeto:

Tratam os autos no momento de inclusão de subprojeto em Protocolo de Pesquisa aprovado por este CEP 05/09/2011 -Protocolo SIPE 3977/2011 (Anterior a Plataforma Brasil).

O Projeto inicial foi cadastrado como anterior a Plataforma Brasil, tendo recebido parecer nº 1.929.978, referendando o parecer inicial de aprovação.

Neste momento os pesquisadores apresentam o subprojeto: "Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado, através de Banco de Dados obtidos com a execução do projeto inicial.

Passamos a análise do Sub-Projeto Proposto: Apresentação: Introdução: Evidências recentes revelam que o risco cardiovascular associado à pré-eclâmpsia (PE) é influenciado pelo momento da manifestação clínica dessa síndrome, isto é, a PE que se manifesta precocemente (<34 semanas) oferece maior risco do que a PE de manifestação tardia (34 semanas) Critérios de Inclusão: Consulta a banco de Dados sobre "Gestantes com

pré-eclâmpsia e gestação única" Critérios de Exclusão: Consulta a banco de Dados sobre "Qualquer patologia clínica que possa causar comprometimento cardiovascular" **Objetivo da Pesquisa:** Objetivo Primário do Subprojeto I: Determinar a concentração sérica de BNP capaz de identificar hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia. Objetivo Secundário do Subprojeto I: Construir a curva ROC para determinar o ponto de corte que corresponde à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia. **Avaliação dos Riscos e Benefícios:** Riscos: Para o Subprojeto I não se aplica riscos, haja vista ser coleta de dados retrospectivos. Benefícios do Projeto Inicial: Os benefícios são acadêmicos e relacionados a melhora na compreensão da fisiopatologia da Pré-eclâmpsia. Apresenta, também, benefício direto para as pacientes pois proporciona diagnóstico de cardiopatia relacionada a pré-eclâmpsia que não é realizado de rotina. Benefícios do Subprojeto I: Permaneceu inalterado. **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** O presente estudo poderá facilitar a investigação de cardiopatia em pacientes que desenvolveram preeclâmpsia. Tem relevância científica. **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** 1. Foi solicitado dispensa de aplicação do TCLE com a seguinte justificativa: Solicitamos a dispensa de aplicação de TCLE, uma vez que para a execução do Subprojeto, foi apenas coletados os dados constantes do banco de dados da pesquisadora principal. Esclareço também que os participantes dessa pesquisa já não fazem acompanhamentos ambulatoriais, outros mudaram de endereço de difícil localização. (Solicitação aceita por esta relatoria). Foi postado o Subprojeto de Pesquisa proposto, constatando que o mesmo faz parte do projeto inicial, apenas sendo utilizado Banco de Dados para sua realização;

2. Foi postado Nova versão de Folha de Rosto, constando o subprojeto proposto;
3. Foi postado Anuência Institucional expedida pelo EAP;
4. Ofício explicativo dos pesquisadores;

Parecer expedido por este colegiado anterior a Plataforma Brasil.

Recomendações:

Após a defesa da Tese de Doutorado, solicita-se entrega de Relatório Final de Atividades, o qual deverá ser enviada na Plataforma Brasil, sob forma de Notificação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação na seguinte conformidade:

Projeto Inicial: Relação de Biomarcadores com alterações morfofuncionais cardíacas na diferenciação entre pré-eclâmpsia precoce e tardia, aprovado por este colegiado em 05/09/2011 e ratificado através de parecer anterior a Plataforma Brasil sob nº nº 1.929.978.

Subprojeto I: "Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado".

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP em reunião de 06/03/2017 APROVA:

Subprojeto I: "Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado". O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a Defesa da Tese de Doutorado, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO". **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_868986_E1.pdf	22/02/2017 18:14:34		Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasilVeraBorges.pdf	22/02/2017 18:12:49	VERA THEREZINHA MEDEIROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	20/02/2017 23:52:53	VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	EAP.pdf	20/02/2017 23:29:58	VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES	Aceito
Outros	protocolocaae.docx	20/02/2017 23:27:12	VERA THEREZINHA MEDEIROS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.docx	20/02/2017 23:23:22	VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES	Aceito
Parecer Anterior	parecer_cep.pdf	16/02/2017 20:30:17	VERA THEREZINHA MEDEIROS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 07 de Março de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

PARECER DO COLEGIADO

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Relação de Biomarcadores com alterações morfofuncionais cardíacas na diferenciação entre pré-eclâmpsia precoce e tardia. Sub-Projeto I: Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado.

Pesquisador: VERA THEREZINHA
MEDEIROS BORGES **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 64894917.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.951.331

Apresentação do Projeto:

Tratam os autos no momento de inclusão de subprojeto em Protocolo de Pesquisa aprovado por este CEP 05/09/2011 -Protocolo SIPE 3977/2011 (Anterior a Plataforma Brasil).

O Projeto inicial foi cadastrado como anterior a Plataforma Brasil, tendo recebido parecer nº 1.929.978, referendando o parecer inicial de aprovação.

Neste momento os pesquisadores apresentam o subprojeto: "Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado, através de Banco de Dados obtidos com a execução do projeto inicial.

Passamos a análise do Sub-Projeto Proposto: Apresentação: Introdução: Evidências recentes revelam que o risco cardiovascular associado à pré-eclâmpsia (PE) é influenciado pelo momento da manifestação clínica dessa síndrome, isto é, a PE que se manifesta precocemente (<34 semanas) oferece maior risco do que a PE de manifestação tardia (34 semanas) Critérios de Inclusão: Consulta a banco de Dados sobre "Gestantes com pré-eclâmpsia e gestação única" Critérios de Exclusão: Consulta a banco de Dados sobre "Qualquer patologia clínica que possa causar comprometimento cardiovascular"

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário do Subprojeto I: Determinar a concentração sérica de BNP capaz de identificar hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia.

Objetivo Secundário do Subprojeto I: Construir a curva ROC para determinar o ponto de corte que corresponde à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Para o Subprojeto I não se aplica riscos, haja vista ser coleta de dados retrospectivos.

Benefícios do Projeto Inicial: Os benefícios são acadêmicos e relacionados a melhora na compreensão da fisiopatologia da Pré-eclâmpsia. Apresenta, também, benefício direto para as pacientes pois proporciona diagnóstico de cardiopatia relacionada a pré-eclâmpsia que não é realizado de rotina.

Benefícios do Subprojeto I: Permaneceu inalterado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo poderá facilitar a investigação de cardiopatia em pacientes que desenvolveram preeclâmpsia. Tem relevância científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Foi solicitado dispensa de aplicação do TCLE com a seguinte justificativa: Solicitamos a dispensa de aplicação de TCLE, uma vez que para a execução do Subprojeto, foi apenas coletados os dados constantes do banco de dados da pesquisadora principal. Esclareço também que os participantes dessa pesquisa já não fazem acompanhamentos ambulatoriais, outros mudaram de endereço de difícil localização. (Solicitação aceita por esta relatoria). Foi postado o Subprojeto de Pesquisa proposto, constatando que o mesmo faz parte do projeto inicial, apenas sendo utilizado Banco de Dados para sua realização; Foi postado Nova versão de Folha de Rosto, constando o subprojeto proposto; Foi postado Anuência Institucional expedida pelo EAP; Ofício explicativo dos pesquisadores; Parecer expedido por este colegiado anterior a Plataforma Brasil. **Recomendações:** Após a defesa da Tese de Doutorado, solicita-se entrega de Relatório Final de Atividades, o qual deverá ser enviada na Plataforma Brasil, sob forma de Notificação. **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Sugiro aprovação na seguinte conformidade: Projeto Inicial: Relação de Biomarcadores com alterações morfofuncionais cardíacas na diferenciação entre pré-eclâmpsia precoce e tardia, aprovado por este colegiado em 05/09/2011 e ratificado através de parecer anterior a Plataforma Brasil sob nº nº 1.929.978. Subprojeto I: "Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado".

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP em reunião de 06/03/2017 APROVA:

Subprojeto I: "Peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador da hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo em mulheres com pré-eclâmpsia, que foi conduzido por Juliane Rosa Poiate, orientada por Vera Therezinha Medeiros Borges, com objetivo de Tese de Doutorado". O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a Defesa da Tese de Doutorado, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO". **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_868986_E1.pdf	22/02/2017 18:14:34		Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasilVeraBorges.pdf	22/02/2017 18:12:49	VERA THEREZINHA MEDEIROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	20/02/2017 23:52:53	VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	EAP.pdf	20/02/2017 23:29:58	VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES	Aceito
Outros	protocolocaae.docx	20/02/2017 23:27:12	VERA THEREZINHA MEDEIROS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.docx	20/02/2017 23:23:22	VERA THEREZINHA MEDEIROS BORGES	Aceito
Parecer Anterior	parecer_cep.pdf	16/02/2017 20:30:17	VERA THEREZINHA MEDEIROS	Aceito

Situação do Parecer

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 07 de Março de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

