

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

*Fernanda Rodrigues Helmo*

*Expressão do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e  
seus receptores, e da proteína facilitadora do transporte da  
glicose (GLUT) em placentas de gestantes com síndromes  
hipertensivas da gestação*

*Uberaba  
2017*

*Fernanda Rodrigues Helmo*

*Expressão do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e  
seus receptores, e da proteína facilitadora do transporte da  
glicose (GLUT) em placentas de gestantes com síndromes  
hipertensivas da gestação*

*Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Ciências da Saúde, área de concentração Patologia  
Básica e Experimental, da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro, como requisito parcial para  
obtenção do Título de Doutor.*

*Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Rosa Miranda Corrêa*

*Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliana Reis Machado*

*Uberaba  
2017*

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

H425e Helmo, Fernanda Rodrigues  
Expressão do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e seus receptores, e da proteína facilitadora do transporte da glicose (GLUT) em placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação / Fernanda Rodrigues Helmo. -- 2017.  
116 f. : il., fig., graf., tab.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2017  
Orientadora: Profa. Dra. Rosana Rosa Miranda Corrêa  
Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Reis Machado

1. Pré-eclâmpsia. 2. Hormônio liberador da corticotropina. 3. Receptores da corticotropina. 4. Proteínas facilitadoras de transporte de glicose. 5. Placenta. I. Corrêa, Rosana Rosa Miranda. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 618.3

# *Fernanda Rodrigues Helmo*

*Expressão do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e seus receptores, e da proteína facilitadora do transporte da glicose (GLUT) em placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação*

*Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Patologia Básica e Experimental, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor.*

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## *Banca Examinadora:*

---

*Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Rosa Miranda Corrêa - Orientadora  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTRM*

---

*Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Margarida Etchebehere  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTRM*

---

*Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Santos Ramalho  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTRM*

---

*Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Camila Souza de Oliveira Guimarães  
Universidade Federal de Lavras/UFLA*

---

*Prof. Dr. Fernando Silva Ramalho  
Universidade de São Paulo/USP – Ribeirão Preto*

*“Aos outros, dou o direito de ser como são. A mim, dou o dever de ser  
cada dia melhor.”*

*(Chico Xavier)*

*A Minha Família*

*Agradeço aos meus pais, João e Vandira, pela dedicação e por estarem sempre comigo, lado a lado, em todos os momentos da minha vida. Aos meus irmãos Daniela, Bruno e Diego pela amizade, bons conselhos e paciência nesta jornada. À minha sobrinha, Manoela, que trouxe muitas alegrias para nossas vidas e que me ensina todos os dias a ser alguém melhor.*

*Vocês são luz no meu caminho!*

*“Quando se ama não é preciso entender o que se passa lá fora, pois tudo passa a acontecer dentro de nós.”*

*(Clarice Lispector)*

*A Minha Orientadora Rosana Rosa*

*Por todas as oportunidades de aprendizado e pela confiança depositada em mim. Nestes sete anos de convivência, você me conduziu até este momento com paciência e dedicação. Minha gratidão por todos os ensinamentos que você generosamente compartilhou comigo.*

*“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua produção ou a sua construção. Quem ensina aprende ao ensinar e quem aprende ensina ao aprender.”*

*(Paulo Freire)*

*A Minha Coorientadora Juliana*

*Pela confiança no meu trabalho, paciência, incentivos e por todos os ensinamentos dedicados a mim. Nesta longa caminhada eu pude me aprimorar por meio do seu conhecimento. Seu entusiasmo e perseverança são inspiradores.*

*“A esperança tem asas. Faz a alma voar. Canta a melodia mesmo sem saber a letra. E nunca desiste. Nunca.”*

*(Emily Dickinson)*

*Eu agradeço*



*Á Deus pela oportunidade concedida e por estar sempre ao meu lado, em todos os momentos da minha vida. Eu não teria chegado até aqui sem o seu auxílio!*

*Aos meus pais, João e Vandira, pela sabedoria com que sempre me conduziram pela vida, valorizando muito mais o ser do que o ter. Aos meus irmãos, Daniela, Bruno e Diego pelo carinho incondicional e momentos felizes em família. A minha sobrinha, Manoela, por encher a nossa vida de alegria!*

*Meu agradecimento especial à minha mãe, Vandira, por me ensinar que o conhecimento é algo que ninguém pode nos tomar. Obrigada por me ajudar chegar até aqui. Você é o meu maior exemplo!*

*E a minha irmã, Daniela, pelos finais de semana que passamos juntas na universidade para que eu finalizasse meus experimentos e sem se queixar em nenhum momento. Pela sua amizade e pelos bons conselhos. Você é muito especial!*

*Aos meus primos irmãos Loreнна, Franciele, Eduardo, Larissa, Luma e Amanda pelas palavras de incentivo. E a todos os meus familiares que, longe ou perto, torceram pelo meu sucesso.*

*A minha orientadora Rosana Rosa Miranda Corrêa, pelo exemplo de dedicação à pesquisa, à docência e aos seus orientandos. Você foi muito importante na minha formação profissional.*

*A minha coorientadora Juliana Reis Machado, pela dedicação com que sempre conduziu seu trabalho, pela alegria e simpatia com que sempre me recebeu todas as vezes que nos encontramos.*

*Aos professores da disciplina de Patologia Geral e da Pós-graduação em Ciências da Saúde, Camila Lourencini Cavellani, Lenaldo Branco Rocha, Mara Lúcia Fonseca Ferraz,*

*Marlene Antônia dos Reis, Vicente de Paula Antunes Teixeira, por sempre sanarem minhas dúvidas com paciência e atenção.*

*Em especial aos professores, Marlene e Vicente, pelos conselhos e pela linda dedicação à docência e a pesquisa.*

*Aos funcionários da disciplina de Patologia Geral, Alberto José Borba, Aloísio Costa, José Henrique Cruvinel da Silva, Laura Penna Rocha, Lourimar José de Moraes, Maria Luíza Gonçalves dos Reis Monteiro, Pedro Henrique de Oliveira Ramalho, Sônia Mara Sobrinho e Vandair Gonçalves Pereira, pela dedicação e gentileza com que sempre realizaram seu trabalho. Sem o auxílio de vocês não seria possível realizar esta pesquisa.*

*A patologista Renata Margarida Etchebehere e aos funcionários do Serviço de Patologia Cirúrgica da UFTM, pela paciência e dedicação com que sempre me recebeu, principalmente na etapa inicial da minha pesquisa. O auxílio de vocês foi extrema importância na realização deste trabalho.*

*Aos colegas de pós-graduação, Ana Paula Espíndola, Bianca Gonçalves Silva Torquato, Carlos Donizete Pereira Júnior, Eliângela de Castro Côbo, Gabriela Ribeiro Juliano, Grace Kelly Naves de Aquino, Guilherme Ribeiro Juliano, Karla Roberta Martins Pucci, Laura Sanches Aguiar, Liliane Silvano Araújo, Livia Ferreira Oliveira, Livia Helena de Moraes Pereira, Luciana Santos Ramalho, Márcia Fernandes de Araújo, Maria Helena Soares, Mariana Molinar Muad Cintra e Mariane Fernandes Ribeiro, pelo companheirismo.*

*Aos alunos de iniciação científica pela troca de experiências e aprendizado mútuo, comprometimento, responsabilidade e entusiasmo com que sempre realizaram as atividades de pesquisa. Além do respeito e confiança que sempre depositaram em mim. A vocês, Claudine de Souza e Felipe Lopes de Castro e Pedro Paulo de Mattos Moreno, meu muito obrigada.*

*Aos alunos da graduação pela paciência e oportunidade de início da prática na docência nesta universidade.*

*A todos que de alguma maneira contribuíram para realização deste trabalho, ainda que no anonimato, meu sincero agradecimento.*

*“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.”*

*(Abraham Lincoln)*

### *Apoio financeiro*

*O presente trabalho foi realizado com auxílios financeiros recebidos da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEP), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).*

## *Sumário*

<b>Lista de Figuras</b> .....	xii
<b>Lista de Tabelas</b> .....	xiv
<b>Lista de Abreviaturas e Siglas</b> .....	xvi
<b>Resumo</b> .....	xvii
<b>Abstract</b> .....	xviii
<b>Introdução</b> .....	1
1. Síndromes Hipertensivas da Gestação.....	2
2. Classificação das Síndromes Hipertensivas da Gestação.....	3
2.1 Pré-eclâmpsia/Eclampsia.....	4
2.2 Hipertensão Crônica.....	5
2.3 Pré-eclâmpsia sobreposta à Hipertensão Crônica.....	6
2.4 Hipertensão Gestacional.....	7
3. Fisiopatologia das Síndromes Hipertensivas da Gestação.....	7
4. Hormônio Liberador da Corticotrofina e seus Receptores.....	11
5. Proteína Facilitadora do Transporte da Glicose.....	14
6. Justificativa.....	16
<b>Hipótese</b> .....	18
<b>Objetivos</b> .....	20
<b>Material e Métodos</b> .....	22
1. Aspectos Éticos da Pesquisa.....	23
2. Caracterização da Amostra.....	23
2.1 Revisão dos Laudos de Biópsia.....	23
2.2 Classificação dos Grupos de Estudo.....	24

3. Análise Imuno-histoquímica.....	27
4. Análise Morfométrica.....	28
5. Análise Estatística.....	30
6. Normas para Confecção do Manuscrito.....	31
<b>Resultados</b> .....	32
Parte 1. Caracterização Epidemiológica e Clínica.....	33
1.1 Características Gerais.....	33
1.2 Características Maternas, dos Recém-nascidos e das Placentas.....	33
Parte 2. Expressão do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua.....	40
2.1 CRH, CRH-R1 e CRH-R2.....	40
2.2 GLUT-1 e GLUT-3.....	49
<b>Discussão</b> .....	57
1. Discussão Parte I.....	58
Materna.....	58
Recém-nascidos.....	63
Placentas.....	65
2. Discussão Parte II.....	68
CRH.....	68
CRH-R1 e CRH-R2.....	70
GLUT-1 e GLUT-3.....	72
<b>Conclusões</b> .....	74
<b>Referências</b> .....	78
<b>Anexos</b> .....	92

*Lista de Figuras*

- Figura 1.** Fluxograma da classificação das placentas com SHG no HC-UFTM de 2012 a 2014.....26
- Figura 2.** Quantificação das imunomarcações nas vilosidades coriônicas e na decídua de placentas com SHG biopsiadas no HC-UFTM de 2012 a 2014, através do software AxionVision Microscopy® .....29
- Figura 3.** Comparação do peso dos recém-nascidos em relação às síndromes hipertensivas da gestação e cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....37
- Figura 4.** Intensidade da imunomarcação do CRH, CRH-R1 e CRH-R2 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....42
- Figura 5.** Imunomarcação do CRH nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....46
- Figura 6.** Imunomarcação do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....47

**Figura 7.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....48

**Figura 8.** Correlação da intensidade da imunomarcção do GLUT-1 na vilosidade coriônica em relação à idade gestacional nas síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....50

**Figura 9.** Intensidade da imunomarcção do GLUT-1 e GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....51

**Figura 10.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....54

**Figura 11.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....55



*Lista de Tabelas*

- Tabela 1.** Caracterização epidemiológica das gestantes com síndromes hipertensivas da gestação cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....35
- Tabela 2.** Comparação dos achados laboratoriais das gestantes com síndromes hipertensivas da gestação cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....36
- Tabela 3.** Caracterização epidemiológica dos recém-nascidos de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....38
- Tabela 4.** Principais alterações microscópicas nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....39
- Tabela 5.** Intensidade da imunomarcagem do CRH nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....43
- Tabela 6.** Intensidade da imunomarcagem do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....44

**Tabela 7.** Intensidade da imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....45

**Tabela 8.** Intensidade da imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....52

**Tabela 9.** Intensidade da imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....53

**Tabela 9.** Resumo da imunomarcção do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação e controle avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.....56

## *Lista de Abreviaturas e Siglas*

C: controle

CRH: hormônio liberador da corticotrofina

CRH-R1: receptor do hormônio liberador da corticotrofina tipo 1

CRH-R2: receptor do hormônio liberador da corticotrofina tipo 2

F: teste estatístico *One Way* ANOVA independente

GLUT-1: proteína facilitadora do transporte da glicose tipo 1

GLUT-3: proteína facilitadora do transporte da glicose tipo 3

H: teste estatístico de Kruskal-Wallis

HC: hipertensão crônica

HC-UFTM: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

HG: hipertensão gestacional

IG: idade gestacional

PE: pré-eclâmpsia

PIGF: fator de crescimento placentário

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica

*r*: teste de correlação de Pearson

RNA<sub>m</sub>: ácido ribonucleico mensageiro

*r*<sub>S</sub>: teste de correlação de Spearman

sEng: endoglina solúvel

sFlt-1: forma solúvel do receptor Flt-1 (*fms-like tyrosine kinase-1*)

SHG: síndromes hipertensivas da gestação

TGF- $\beta$ : fator de crescimento transformador- $\beta$

VEGF: fator de crescimento vascular endotelial

## *Resumo*

**Objetivo:** avaliar a expressão do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 nas placentas humanas acometidas pelas síndromes hipertensivas da gestação (SHG), e se existem alterações na expressão desses marcadores nesta entidade. **Material e métodos:** estudo retrospectivo que avaliou 116 biópsias de placentas humanas entre 2012 a 2014. Os casos com SHG foram classificados em: pré-eclâmpsia (PE), pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica (PSHC), hipertensão crônica (HC) e hipertensão gestacional (HG). Posteriormente, os casos com SHG foram subdivididos em grupo a termo e pré-termo. A expressão do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 foi avaliada nas vilosidades coriônicas e decídua através da imuno-histoquímica. **Resultados:** a expressão do CRH foi maior nas vilosidades coriônicas e decídua nas SHG do grupo a termo, enquanto que na decídua dos prematuros foi aumentada na PE e PSHC. O CRH-R1 apresentou maior expressão na PSHC, HC e HG, e menor na PE; na decídua foi aumentada na HG. O CRH-R2 apresentou maior expressão nas vilosidades coriônicas apenas na HG. A expressão do GLUT-1 foi maior nas vilosidades coriônicas nas SHG do grupo a termo; na decídua dos prematuros sua expressão foi reduzida nas SHG de curso crônico e na PE. O GLUT-3 mostra-se aumentado na PSHC e HC do grupo a termo. **Conclusão:** a gravidade clínica das diferentes SHG favorece variações na síntese do CRH. A maior da concentração de CRH pode reduzir a expressão do CRH-R1 e CRH-R2, ou exacerbá-la. O grau e o tempo de hipóxia parecem regular a expressão do GLUT-1 e GLUT-3 nesta entidade.

**Palavras-chave:** Pré-eclâmpsia. Hormônio liberador da corticotrofina. Receptores do hormônio liberador da corticotrofina. Proteína facilitadora do transporte da glicose. Placenta.

## *Abstract*

**Purpose:** to evaluate the expression of CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 and GLUT-3 in human placentas affected by hypertensive disorders of pregnancy (HDP), and if there are any changes in the expression of these markers in this entity. **Methods:** retrospective study that evaluated 116 human placenta biopsies between 2012 and 2014. Cases with HDP were classified as preeclampsia (PE), preeclampsia superimposed on chronic hypertension (PSCH), chronic hypertension (CH) and gestational hypertension (GH). Subsequently, cases with HDP were subdivided into term and preterm group. Expression of CRH, CRH-R1, CRH-R1, GLUT-1 and GLUT-3 were evaluated in chorionic villi and decidua through immunohistochemistry. **Results:** CRH expression was higher in chorionic villi and decidua in the term group of HDP, whereas in decidua of preterm group it was increased in PE and PSCH. CRH-R1 had greater expression in PSCH, CH and GH and lower in PE; in decidua was increased in GH. CRH-R2 had greater expression in chorionic villi only in GH. GLUT-1 expression was greater in chorionic villi in the term group with HDP; in decidua of premature group, its expression was reduced in chronic HDP and in PE. GLUT-3 was increased in PSCH and CH in term group. **Conclusion:** clinical severity of different HDP favors variations in CRH synthesis. Increased CRH concentration may reduce or exacerbate the expression of CRH-R1 and CRH-R2. The degree and duration of hypoxia seems to regulate the expression of GLUT-1 and GLUT-3 in this entity.

**Keywords:** Preeclampsia. Corticotropin-releasing hormone. Corticotropin-releasing hormone receptors. Glucose transporter proteins. Placenta.

## *Introdução*

## *1. Síndromes Hipertensivas da Gestação*

Há dois mil anos Celsus descreveu convulsões em gestantes cujo início era repentino e que cessavam após o parto, sendo denominada eclampsia, do grego *eclampsis* (raio). Aproximadamente na metade do século XIX foram descritas semelhanças entre o edema observado nas gestantes com eclampsia e as mulheres diagnosticadas com a doença de Brighth (glomerulonefrite aguda), uma vez que essas gestantes frequentemente apresentavam proteinúria antecedente às crises convulsivas; esta condição prévia foi denominada de pré-eclâmpsia (KAHHALE; ZUGAIB, 1997; ROBERTS; LAIN, 2002).

O desenvolvimento de técnicas não invasivas para aferir a pressão arterial, por sua vez, demonstrou importante associação com as alterações dos níveis pressóricos durante a gravidez. Assim, foi reconhecido que esta síndrome tratava-se de uma desordem hipertensiva (ROBERTS; LAIN, 2002) com início e progressão imprevisíveis, a qual acarretava riscos maternos e fetais, e cujo término ocorre apenas com a interrupção da gestação (REDMAN; ROBERTS, 1993; ROBERTS; REDMAN, 1993).

Segundo Redman e Roberts (1993) doenças são previamente diagnósticas, mas síndromes apenas identificadas. Portanto, reconhecer uma síndrome é uma prática imprecisa e insatisfatória (REDMAN; ROBERTS, 1993). A identificação da hipertensão arterial e da proteinúria, tornaram-se importantes achados para a caracterização das síndromes hipertensivas da gestação. Todavia, hiperuricemia, trombocitopenia, alterada concentração de enzimas hepáticas, hemoconcentração, aumento do peso materno, restrição do crescimento intrauterino (REDMAN; ROBERTS, 1993), prejuízo da circulação fetoplacentária (MUSTAFA et al., 2012) são outras alterações reconhecidas e que podem caracterizar o desenvolvimento das desordens hipertensivas.

As síndromes hipertensivas da gestação são a principal causa de morbidade e mortalidade materna e perinatal, e responsáveis por acometer até 10% das gestações no mundo (ACOG, 2013; LO; MISSION; CAUGHEY, 2013); sendo na América Latina e Caribe a principal causa de morte materna (KHAN et al., 2006). No Brasil, estima-se que somente a pré-eclâmpsia seja responsável pelo óbito de três gestantes por dia (OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS, 2010).

É importante ressaltar que estas desordens hipertensivas podem favorecer a maior incidência de diferentes doenças nesta população. Pesquisas relatam que o aumento da pressão arterial, acompanhado da disfunção de órgãos alvo (ex: fígado), tabagismo e alterado índice massa corporal antecedente à gestação são fatores de progressão para hipertensão arterial crônica, doença renal crônica, diabetes mellitus (HWANG et al., 2015) e doenças cardiovasculares (HWANG et al., 2015; SATTAR; GREER, 2002) futuras.

Segundo revisão de Amaral et al. (2015), filhos de mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia podem apresentar aumento da pressão arterial (2,39 mmHg na pressão sistólica e 1,35 mmHg na diastólica), do índice de massa corporal (0,32 Kg/m<sup>2</sup> entre 4-30 anos de idade), triglicérides e colesterol tanto na adolescência quanto na fase adulta (AMARAL et al., 2015).

## *2. Classificação das Síndromes Hipertensivas da Gestação*

A classificação das síndromes hipertensivas da gestação foi realizada pela primeira vez pelo *The American College of Obstetricians and Gynecologists* em 1972, sendo modificada pelo *Working Group of the National High Blood Pressure Education Program* em 1990 e 2000. Entretanto, no ano de 2013 a força-tarefa do *The College* alterou alguns componentes da classificação, considerando a hipertensão durante a gestação em quatro categorias: (1) Pré-



eclâmpsia/Eclampsia, (2) Hipertensão Crônica, (3) Pré-eclâmpsia sobreposta à Hipertensão Crônica e (4) Hipertensão Gestacional (ACOG, 2013).

## *2.1 Pré-eclâmpsia/Eclampsia*

A pré-eclâmpsia é a principal desordem hipertensiva da gestação e apresenta repercussões sistêmicas; acometendo aproximadamente de 3-8% das gestações no mundo (HUTCHEON; LISONKOVA; JOSEPH, 2011; JOHNSTON et al., 2016; STEEGERS et al., 2010).

Esta desordem hipertensiva se desenvolve principalmente após a 20ª semana do desenvolvimento intrauterino, próximo ao termo. É caracterizada pela presença de pressão arterial sistólica  $\geq 140\text{mmHg}$  e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90\text{mmHg}$ ; acompanhada de proteinúria de 24h  $\geq 300\text{mg}$ . Todavia, as gestantes podem apresentar outros sinais na ausência de proteinúria como, trombocitopenia (plaquetas  $< 100.000/\text{ml}$ ), prejuízo da função hepática (níveis séricos da transaminase oxalacética e pirúvica duas vezes maior), insuficiência renal (creatinina sérica  $> 1,1\text{mg/dl}$  ou duas vezes maior na ausência de doença renal prévia), edema pulmonar, alterações neurológicas e distúrbios visuais. Cefaleia intensa e hiperreflexia podem anteceder a eclampsia, a qual é caracterizada pela presença de convulsões (ACOG, 2013).

A literatura destaca que gestações múltiplas, história prévia de pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional ou hipertensão crônica, obesidade, diabetes mellitus, infecções do trato urinário, idade superior a 35 anos para a primeira gestação, alterações renais, cardiovasculares e do tecido conjuntivo, como o lúpus eritematoso sistêmico e mola hidatiforme são alguns dos principais fatores de risco (EILAND; NZERUE; FAULKNER, 2012; JARDIM et al., 2015; LO; MISSION; CAUGHEY, 2013; POWERS et al., 2010).

De acordo com Chaiworapongsa et al. (2014) outros fatores incluem a primiparidade

em mulheres jovens, a qual é relacionada à intolerância do sistema imune materno a aloantígenos paternos presentes no fluido seminal e esperma; hereditariedade, representada pela existência de variações gênicas na cadeia de colágeno- $\alpha$ 1; incompatibilidade materno-fetal; mutações no fator V de Leiden, no antígeno leucocitário humano, e nas enzimas óxido nítrico sintase endotelial e enzima conversora da angiotensina (CHAIWORAPONGSA et al., 2014).

Na ocorrência de pré-eclâmpsia, as repercussões maternas e fetais tornam-se extremamente graves com a progressão da gestação. A restrição do crescimento intrauterino, redução do peso fetal, prematuridade, óbito fetal; alterações das funções hepática e renal, caracterizada por hemólise, aumento da concentração plasmática da enzima lactato desidrogenase, aumento da concentração das enzimas hepáticas e trombocitopenia, condição denominada síndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet*) (SILASI et al., 2010); favorecendo intensa resposta inflamatória, lesão endotelial, resistência vascular generalizada, coagulação intravascular disseminada, infarto hepático, acidente vascular encefálico, descolamento prematuro de placenta, oligúria e óbito materno (ACOG, 2013).

## ***2.2 Hipertensão Crônica***

A hipertensão crônica é caracterizada pela presença de hipertensão arterial antecedente a concepção ou diagnosticada antes da 20<sup>a</sup> semana de gestação (ACOG, 2013).

Estima-se que esta desordem hipertensiva acometa cerca de 5% das gestantes (LECARPENTIER et al., 2013; SIBAI, 2002), principalmente devido a maior incidência de diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hipertensão arterial e aumento da idade materna (LECARPENTIER et al., 2013). Além disso, observa-se nestas gestações maior predisposição

à pré-eclâmpsia sobreposta, principalmente em mulheres com aumento do índice de massa corporal, tabagistas, pressão arterial de difícil controle e diagnóstico de hipertensão arterial a mais de quatro anos (CHAPPELL et al., 2008; LECARPENTIER et al., 2013; SIBAI et al., 1998 ); descolamento prematuro de placenta, restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro e óbito perinatal (LECARPENTIER et al., 2013; SIBAI, 2002).

### *2.3 Pré-eclâmpsia sobreposta à Hipertensão Crônica*

A pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica é diagnosticada quando gestantes hipertensas desenvolvem proteinúria após a 20<sup>a</sup> semana; ou gestantes que apresentam proteinúria antes da 20<sup>a</sup> semana do desenvolvimento intrauterino, acompanhada de aumento súbito dos níveis pressóricos, aumento da concentração das enzimas hepáticas, plaquetopenia (< 100.000/ml), queixa álgica no quadrante superior direito, cefaleia intensa, congestão/edema pulmonar, insuficiência renal, aumento súbito e contínuo da excreção de proteínas (ACOG, 2013).

A literatura ressalta que esta desordem acomete cerca de 30% das gestantes com hipertensão crônica (GAROVIC, 2012), e apresenta maior morbimortalidade materna e fetal que a pré-eclâmpsia isolada (PERNI et al., 2012). O início ou piora da proteinúria, dificuldade de controle da pressão arterial e alterações laboratoriais observadas na síndrome de HELLP, costumam ser os principais indícios desta desordem hipertensiva (GAROVIC, 2012).

## *2.4 Hipertensão Gestacional*

A hipertensão gestacional, por sua vez, é caracterizada pelo aumento da pressão arterial após a 20<sup>a</sup> semana do desenvolvimento intrauterino, próximo ao termo e com proteinúria ausente. O diagnóstico desta desordem hipertensiva pode indicar o desenvolvimento de hipertensão crônica após a gestação (ACOG, 2013).

Estima-se que cerca de 15% das gestantes diagnosticadas entre a 24<sup>a</sup> e 35<sup>a</sup> semanas desenvolvam pré-eclâmpsia (BARTON et al., 2001; LEEMAN; FONTAINE, 2008). O exacerbado descontrole dos níveis pressóricos favorece complicações perinatais mais severas (ex.: parto prematuro, neonatos pequenos para a idade gestacional, redução do peso fetal) que as observadas na pré-eclâmpsia de intensidade leve; e pode requerer um manejo clínico semelhante ao utilizado para os quadros graves de pré-eclâmpsia (BUCHBINDER et al., 2002; LEEMAN; FONTAINE, 2008).

Semelhante à pré-eclâmpsia, diabetes mellitus, doença renal e cardíaca, pré-eclâmpsia em gestação prévia, infecções do trato urinário, idade materna, gestação gemelar, cirurgias do aparelho reprodutor e obesidade são fatores de risco para hipertensão gestacional (VILLAR et al., 2006).

## *3. Fisiopatologia das Síndromes Hipertensivas da Gestação*

A etiopatogênese das síndromes hipertensivas da gestação é complexa e não está totalmente elucidada. Devido à hipertensão gestacional e a hipertensão crônica mimetizarem os mecanismos observados na pré-eclâmpsia, a fisiopatologia desta desordem é alvo de

diferentes pesquisas que visam compreender, desenvolver ferramentas diagnósticas e terapias eficazes na prevenção e cura desta desordem hipertensiva.

Silasi et al. (2010) apontam que a placenta é o principal determinante dessa síndrome, uma vez que a maioria dos sinais e sintomas desta desordem se resolve após 48 horas da dequitação do órgão; e a pré-eclâmpsia desenvolve-se na presença de mola-hidatiforme, assim como, na permanência de resquícios placentários no útero materno (SILASI et al., 2010).

A placenta é um órgão extremamente vascularizado por vasos sanguíneos maternos e fetais; e seu desenvolvimento, maturação e funções são dependentes de uma eficiente vasculogênese (a formação de novos vasos sanguíneos *de novo*), angiogênese (a formação de novos vasos sanguíneos a partir de outros pré-existentes) e invasão do citotrofoblasto (células da camada externa do blastocisto) para o remodelamento das artérias espiraladas e estabelecimento de eficiente circulação uteroplacentária-fetal (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012).

Nas gestações sem alterações, o citotrofoblasto migra e invade o endotélio e a camada muscular das artérias espiraladas localizadas até o primeiro terço do miométrio entre a 6<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas. Durante esse processo, as células citotrofoblásticas expressam diversificadas classes de moléculas de adesão como caderinas, integrinas e metaloproteinases; modificando seu fenótipo epitelial para endotelial (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012).

Assim, o citotrofoblasto substitui as células de linhagem endotelial das artérias, remodelando a parede dos vasos. Esse processo, denominado de pseudovasculogênese, transforma as artérias uterinas espiraladas providas de alta resistência vascular, em vasos de maior diâmetro, menor resistência vascular e alto fluxo sanguíneo, favorecendo a adequada perfusão sanguínea para o espaço intervilososo durante o desenvolvimento intrauterino. Estima-se que o remodelamento esteja finalizado até a 20<sup>a</sup> semana de gestação (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012).

Na pré-eclâmpsia, por sua vez, o remodelamento das artérias uterinas espiraladas é insuficiente, uma vez que as células citotrofoblásticas não adquirem o fenótipo endotelial e são incapazes de promover o remodelamento. Deste modo, os vasos mantem a linhagem de células endoteliais genuínas e a camada muscular, proporcionando alta resistência à parede vascular. O prejuízo na pseudovasculogênese observada nesta síndrome resulta em hipóxia/isquemia e disfunção placentária (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012), caracterizada por áreas de infarto isquêmico, depósito de lipídios na parede do vaso, arteríolas esclerosadas, reduzido fluxo uteroplacentário, aumento da resistência vascular uterina, turbilhonamento do fluxo sanguíneo, agregação plaquetária e intensa ativação da resposta inflamatória (CHAIWORAPONGSA et al., 2014; SIRCAR; THADHANI; KARUMANCHI, 2015).

Todavia, alterações no remodelamento das artérias uterinas não são responsáveis pelas repercussões sistêmicas observadas nas síndromes hipertensivas da gestação. Sabe-se que a tensão de O<sub>2</sub> no espaço interviloso alcança 20 mmHg até a 10<sup>a</sup> semana do desenvolvimento intrauterino. À medida que o adequado suprimento sanguíneo materno alcança a extensão da placenta, a pressão parcial de O<sub>2</sub> aumenta para 60 mmHg até a 16<sup>a</sup> semana; o qual favorece não só o crescimento fetal, mas também a expressão das moléculas de adesão no citotrofoblasto (SILASI et al., 2010) e por conseguinte sua invasão.

Logo, condições patológicas que reduzam o fluxo sanguíneo materno, podem desencadear uma hipóxia prolongada, comprometer a migração e transformação das células citotrofoblásticas (SILASI et al., 2010); promover a maior síntese de vasoconstrictores (ex.: endotelina e superóxido) e menor síntese de óxido nítrico (importante vasodilatador) pelo endotélio vascular materno (MAYNARD; KARUMANCHI, 2011; PALEI et al., 2013); maior síntese de espécies reativas do oxigênio (ex. peroxidonitrito, peróxido de hidrogênio,

radical hidroxila) e menor síntese de antioxidantes (ex. superperóxido dismutase, glutathione, vitamina C) favorecendo o estresse oxidativo (GUPTA; AGARWAL; SHARMA, 2005).

Assim, observa-se intensa ativação do fator nuclear- $\kappa$ B responsável pelo aumento da apoptose placentária, presença de micropartículas na circulação materna e a exacerbada síntese de mediadores pró-inflamatórios (ex.: TNF- $\alpha$ , IL-1, COX-2); além de peroxidação de lipídeos; intensa lesão e disfunção endotelial (CHAIWORAPONGSA et al., 2014; CINDROVA-DAVIES et al., 2007; REDMAN; SARGENT, 2007).

Entretanto, o desequilíbrio na expressão de fatores angiogênicos é destacado como um dos principais mecanismos na etiopatogênese da pré-eclâmpsia. Os fatores de crescimento vascular endotelial-A,-B (VEGF) e de crescimento placentário (PlGF), sintetizados pelo citotrofoblasto, células de Hofbauer e sinciciotrofoblasto, são responsáveis por modular a proliferação, diferenciação e invasão do citotrofoblasto através do receptor Flt-1 (*fms-like tyrosine kinase-1*), o qual é expresso principalmente no citotrofoblasto. A forma solúvel do Flt-1 (sFlt-1) desempenha propriedades antiangiogênicas, uma vez que ao ligar-se ao VEGF e PlGF impede suas interações com os receptores Flt-1 e Flk-1 (*kinase insert domain*) (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012; LIU; AFINK; DIJKE, 2012).

A endoglin, proteína ligada à membrana que atua como um correceptor na estrutura do receptor de TGF- $\beta$ I/II para o TGF- $\beta$ 1 e TGF- $\beta$ 3, é expressa no sinciciotrofoblasto e induz a migração e a proliferação celular. É semelhante ao Flt-1, apresenta também isoforma solúvel (sEng) que desempenha propriedades antiangiogênicas (JARDIM et al., 2015; LIU; AFINK; DIJKE, 2012).

Na pré-eclâmpsia a maior expressão de sFlt-1 pela placenta favorece a menor concentração de VEGF-A e PlGF, uma vez que o sFlt-1 liga-se a ambos fatores na circulação e impede a interação com os receptores endógenos localizados no endotélio vascular. Os níveis séricos da sEng também encontram-se aumentados; e por competir com o receptor

endógeno do TGF- $\beta$ , observa-se um prejuízo na vasculogênese e angiogênese placentária de gestantes com pré-eclâmpsia (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012; PRATT et al., 2015; SIRCAR; THADHANI; KARUMANCHI, 2015). Devido a intensa disfunção endotelial, tanto o sFlt-1 quanto a sEng podem ser detectados no início do primeiro trimestre de gestação na circulação materna, antecedendo os primeiros sinais clínicos da desordem (MAYNARD; KARUMANCHI, 2011).

A literatura destaca ainda fatores genéticos, o estresse do retículo endoplasmático (BURTON; YUNG, 2011; CHAIWORAPONGSA et al., 2014) e alterações na resposta imune materna como possíveis causas associadas à etiopatogênese das desordens hipertensivas (CHAIWORAPONGSA et al., 2014). O reconhecimento dos antígenos fetais pelos linfócitos T CD4+ e células *natural killer* uterinas, por exemplo, podem desencadear abortos espontâneos e alterações na perfusão placentária (PALEI et al., 2013).

#### *4. Hormônio Liberador da Corticotrofina e seus Receptores*

O hormônio liberador da corticotrofina (CRH) é um neurotransmissor hipotalâmico responsável pela resposta ao estresse através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (KING; SMITH; NICHOLSON, 2001; SLOMINSKI et al., 1999).

Esta via clássica é realizada através da síntese do CRH pelos neurônios do núcleo paraventricular (MASTORAKOS; ILIAS, 2003). A partir da interação com os receptores CRH-R1 e CRH-R2, este é responsável por estimular a glândula pituitária a secretar os neuropeptídeos derivados da pró-ópio-melanocortina, como o hormônio adrenocorticotrófico, o hormônio estimulador de melanócito e a  $\beta$ -endorfina. O hormônio adrenocorticotrófico, através da estimulação dos receptores de melanocortina na glândula adrenal, estimula a



secreção de um importante fator anti-inflamatório denominado cortisol (SLOMINSKI et al., 1999).

O CRH é peptídeo constituído por 41 aminoácidos e cujo gene está localizado no cromossomo 8 (KING; SMITH; NICHOLSON, 2001). Os receptores CRH-R1 e CRH-R2, por sua vez, pertencem à superfamília de receptores de neuropeptídios, os quais incluem os receptores para calcitonina, peptídeo vasoativo intestinal, paratormônio e glucagon; apresentando os genes localizados no cromossomo 17q12 (KARTERIS et al., 2001). Apesar dos respectivos RNA mensageiros apresentarem 71% dos aminoácidos homólogos, ambos apresentam diferentes isoformas (ex.: CRH-R1 $\alpha$ , CRH-R1 $\beta$ , CRH-R1c e CRH-R1d; CRH-R2 $\alpha$ , CRH-R2 $\beta$  e CRH-R2 $\gamma$ ); sendo as variantes CRH-R1 $\alpha$  e CRH-R2 $\beta$  prevalentes na placenta humana (KARTERIS et al., 2001; WAKAHASHI et al., 2008).

Segundo a literatura, o CRH é expresso em diferentes órgãos (ex.: pulmões, adrenais, fígado, estômago, pâncreas, pele e ovários) e estruturas (ex.: células de Leydig, células germinativas, endométrio e miométrio) (KARTERIS et al., 2001; MASTORAKOS; ILIAS, 2003). E semelhante à pele fetal (HELMO et al., 2015), a placenta é considerada um sítio extra-hipotalâmico capaz de sintetizar e secretar o CRH (FADALTI et al., 2000; KING; SMITH; NICHOLSON, 2001; SHIBASAKI et al., 1982), seus neuropeptídios, neurotransmissores e os receptores CRH-R1 e CRH-R2 (KING; SMITH; NICHOLSON, 2001). Além disso, apresenta estrutura, imunorreatividade e bioatividade idênticas ao neurormônio sintetizado pela hipófise anterior no sistema nervoso central (KING; SMITH; NICHOLSON, 2001; YOU et al., 2006).

Esse neurormônio e seus receptores são sintetizados pelo sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, decídua, âmnio, córion e camada muscular dos vasos do cordão umbilical (RILEY; CHALLIS, 1991; WARREN; SILVERMAN, 1995); sendo possível detectá-lo na placenta a partir da 18ª semana e no plasma materno entre a 16ª e 20ª do desenvolvimento

intrauterino (HOBEL et al., 1999). Torna-se importante ressaltar que os níveis séricos podem alcançar 800 pg/ml no final do terceiro trimestre, enquanto que nas mulheres não grávidas este valor é de aproximadamente 15 pg/ml (KARTERIS et al., 2001). Deste modo, destaca-se que o aumento da concentração de CRH observado com a progressão da gestação é de origem placentária (KALANTARIDOU et al., 2007).

Durante a gestação, a ação deste hormônio é regulada pela proteína de ligação do CRH, sintetizada pelo fígado e placenta, principalmente, e secretada na circulação materna (KARTERIS et al., 2001; KING; SMITH; NICHOLSON, 2001). Esta proteína ao ligar-se ao CRH, bloqueia sua interação com CRH-R1 e CRH-R2 e, conseqüentemente, a síntese do hormônio adrenocorticotrófico e cortisol (KARTERIS et al., 2001).

A literatura aponta que o CRH apresenta importantes funções no ciclo reprodutivo feminino e manutenção da gestação. Segundo Kalantaridou et al. (2007), o CRH e seus neuropeptídeos inibem a secreção do hormônio liberador da gonadotrofina, dos hormônios luteinizante, folículo estimulante, estradiol e progesterona; favorece a maturação folicular; induz a decidualização do estroma endometrial, potencializando a ação da progesterona nesta fase; induz a expressão da FasL na superfície das células do trofoblasto extraviloso e deciduais, o qual induz a apoptose dos linfócitos T ativados que expressam o receptor Fas e, portanto, contribui no processo de implantação do embrião e tolerância a gestação; regula a invasão do trofoblasto através da menor síntese da molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário-1 pelo trofoblasto extraviloso; exerce ação vasodilatadora na artéria uterina, por meio da síntese de óxido nítrico; e regula o tônus do miométrio (KALANTARIDOU et al., 2007).

Diante disso, observam-se alterações na síntese do CRH placentário em diferentes alterações materno-fetais, como no parto pré-termo (HOBEL et al., 1999; WADHWA et al., 2004), asfixia fetal, restrição do crescimento intrauterino (WADHWA et al., 2004),

insuficiência na circulação placentária, ruptura prematura de membranas e na resposta às infecções/inflamações materna e fetal (KARTERIS et al., 2001; KING; SMITH; NICHOLSON, 2001).

Nas síndromes hipertensivas da gestação a maior expressão do RNAm e síntese do CRH placentário comportam-se como marcador (LIAPI et al., 1996; MAYOR-LYNN et al., 2011; SONG; LI; AN, 2015) dessas desordens hipertensivas; uma vez que aumenta a regulação da FasL em macrófagos decíduais e potencializa sua habilidade de induzir a apoptose das células trofoblásticas (PETSAS et al., 2012).

Na pré-eclâmpsia, o aumento significativo dos níveis plasmáticos de CRH (GOLAND; CONWELL; JOZAK, 1995; LAATIKAINEN et al., 1991; NG et al., 2003) é acompanhado pela menor síntese de RNAm do VEGF na placenta. Deste modo, a expressão exacerbada desse neuormônio pode comprometer não só a invasão das células trofoblásticas, mas também o remodelamento das artérias espiraladas; já que esses processos são regulados pelos fatores angiogênicos e seus receptores (WAKAHASHI et al., 2008).

## *5. Proteína Facilitadora do Transporte da Glicose*

O transporte de glicose na placenta é mediado pela proteína facilitadora do transporte da glicose (GLUT). As isoformas GLUT-1 e GLUT-3 são essenciais na captação da glicose da circulação materna para a circulação fetal (THOMSON, 2013) e, conseqüentemente, para o desenvolvimento e sobrevivência do feto durante a gestação (GAO et al., 2012; LEONCE et al., 2006).

A literatura aponta que ambos transportadores são expressos na placenta humana, seja nas vilosidades coriônicas (sinciotrofoblasto, citotrofoblasto e endotélio vascular), seja na decídua (BARROS et al., 1995; GAO et al., 2012; HAHN et al., 1999). A distribuição do

GLUT-1 mostra-se prevalente no sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto e endotélio dos vasos fetais (GAO et al., 2012; HAHN et al., 1999). Já a do GLUT-3 parece controversa, já que pesquisas relatam sua expressão no sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto (BROWN et al., 2011; GAO et al., 2012; JANZEN et al., 2013; SHIN et al., 1997) e endotélio vascular (GAO et al., 2012; SHIN et al., 1997), enquanto outras demonstram sua presença apenas no endotélio vascular (HAHN et al., 1999). Nas placentas de ratas Wistar e coelhas brancas japonesas as camadas de sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto e o endotélio fetal também apresentaram imunorreatividade para ambos os GLUTs (HAHN et al., 1999; KHAN et al., 2011).

Em condições fisiológicas a expressão do GLUT-1 aumenta com a idade gestacional, principalmente a partir do terceiro trimestre de gestação caracterizado pelo aumento da taxa de crescimento fetal (BAUMANN et al., 2014; JANSSEN; WENNERGREN; ILLSLEY, 1993). Já o GLUT-3 apresenta redução com a progressão da idade gestacional. No primeiro trimestre do desenvolvimento intrauterino há maior expressão do GLUT-3 nas estruturas placentárias, havendo uma redução de aproximadamente 48% no segundo trimestre, e de 34% no terceiro trimestre de gestação em relação ao primeiro, o qual é associado a menor concentração plasmática de glicose no final da gestação (BROWN et al., 2011).

A maior síntese de CRH pode interferir na regulação do GLUT-1 e GLUT-3. Cultura de células placentárias demonstrou que tratamento destas células com CRH favorece a maior expressão do GLUT-1, e redução a expressão do GLUT-3 de modo dose dependente. A exposição das células as concentrações de  $10^{-8}$  M e  $10^{-6}$  M do hormônio desencadeou aumento médio de 132,7% e 201,22%, respectivamente, na expressão do RNAm do GLUT-1; enquanto que as concentrações de  $10^{-7}$  M e  $10^{-6}$  M do CRH reduziu em 74,22% e 64,02%, respectivamente, a expressão do RNAm do GLUT-3 em relação a média do controle (GAO et al., 2012).

Assim, uma via neuroendócrina orquestrada pelo CRH e seus receptores parece controlar a expressão do GLUT-1 e GLUT-3 na placenta, garantindo o adequado e rápido desenvolvimento desse órgão (THOMSON, 2013).

Entretanto, alterações patológicas relacionadas à deficiente placentação, angiogênese e comprometimento do fluxo uteroplacentário, podem comprometer a expressão dos GLUTs na placenta como observado na PE (LÜSCHER et al., 2017) e na restrição do crescimento intrauterino (THOMSON, 2013; ZAMUDIO et al., 2010).

## ***6. Justificativa***

No Brasil, as SHG são a primeira causa de morte materna, principalmente quando se instalam sob as formas graves, como a eclampsia e a síndrome HELLP. Uma das principais consequências da hipertensão durante a gestação é a redução do fluxo uteroplacentário. A baixa perfusão sanguínea pode ser responsável pela origem de várias lesões placentárias e pelo déficit de crescimento fetal.

A placenta humana é considerada um importante sítio extra-hipotalâmico na síntese e secreção de CRH, havendo rápido e significativo aumento dos níveis plasmáticos deste hormônio nas gestações acometidas pela HG, PE e insuficiência vascular fetoplacentária. Deste modo, a maior concentração de CRH placentário comporta-se como um marcador das SHG.

Além disso, o transporte de glicose da circulação materna para a fetal através da placenta é dependente da GLUT, e é modulado em condições adversas, como a hipóxia, restrição do crescimento intrauterino e diabetes gestacional. Conseqüentemente, o aumento do CRH placentário também é associado à redução da expressão da mesma.

Diante disso, ressalta-se a importância de investigar a expressão do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 nesta desordem hipertensiva, observando o padrão de expressão destes marcadores nas diferentes SHG, uma vez que estes achados poderão contribuir no diagnóstico e tratamento das SHG.

## *Hipótese*

A ocorrência dos diferentes tipos de síndromes hipertensivas da gestação determina variações na expressão do CRH, dos receptores CRH-R1 e CRH-R2, do GLUT-1 e GLUT-3 nas placentas humanas, que podem justificar alterações negativas como prejuízo da circulação fetoplacentária, insuficiência fetoplacentária, prematuridade e restrição do crescimento intrauterino, associados a essas condições.



## *Objetivos*

## *Geral*

Avaliar a expressão do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 nas placentas de gestantes diagnosticadas com SHG, e que foram biopsiadas pelo serviço de Patologia Cirúrgica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

## *Específicos*

- I.* Determinar as características epidemiológicas maternas e dos recém-nascidos, e morfológicas das placentas;
- II.* Comparar a expressão do CRH em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo;
- III.* Comparar a expressão do CRH-R1 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo;
- IV.* Comparar a expressão do CRH-R2 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo;
- V.* Comparar a expressão do GLUT-1 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo;
- VI.* Comparar a expressão do GLUT-3 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo.

## *Material e Métodos*

## *1. Aspectos Éticos da Pesquisa*

O projeto da presente pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) (Anexo A).

## *2. Caracterização da Amostra*

### *2.1 Revisão dos Laudos de Biópsia*

Foram revistos retrospectivamente os laudos de biópsia de placentas humanas encaminhadas ao Serviço de Patologia Cirúrgica/UFTM para análise anatomopatológica, no período de 2012 a 2014.

Inicialmente foram selecionados 142 laudos, sendo 119 com diagnóstico de SHG e 23 controles. No laudo de biópsia foram coletadas todas as informações referentes ao exame macroscópico e microscópico da placenta. Já na revisão de prontuários foram coletadas informações maternas como identificação, procedência, idade, exames laboratoriais, paridade, uso de medicamentos, história ginecológica, última aferição da pressão arterial antes do parto, número de consultas de pré-natal e diagnóstico de SHG. Além disso, foram coletadas informações do recém-nascido como sexo, peso, idade gestacional, índice de Apgar no primeiro e quinto minutos, e intercorrências perinatais. Todas essas informações foram transcritas para o instrumento de coleta do pesquisador (Anexo B).

Após a revisão de prontuários foram excluídos 15 casos com SHG decorrentes ao diagnóstico materno de doenças cardiovasculares, doenças autoimunes e diabetes Mellitus ou gestacional. No grupo controle foram excluídos 11 casos decorrentes de intercorrências perinatais (natimorto, sofrimento fetal, infecção e malformação congênita) e ou maternas

(diagnóstico de infecção do trato urinário, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes e diabetes Mellitus ou gestacional, doenças sexualmente transmissíveis, sorologia positivas e episódios de sangramentos durante a gestação). Assim o grupo de estudo foi constituído por 104 casos com SHG e 12 casos controle.

## 2.2 *Classificação dos Grupos de Estudo*

Os 116 casos foram classificados de acordo com critérios clínicos e laboratoriais definidos pela literatura (ACOG, 2013):

**A) Grupo controle (C):** caracterizado por placentas de gestações a termo que não apresentaram intercorrências fetais e obstétricas, assim como alterações morfológicas microscópicas ou macroscópicas na placenta; exames laboratoriais sem alterações e cujos recém-nascidos não apresentaram alterações clínicas perinatais.

**B) Síndromes hipertensivas da gestação (SHG):** hipertensão arterial na gestação é definida como a pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg ou a pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg, em duas aferições isoladas com intervalo máximo de uma semana. Neste grupo, foram incluídas as placentas de gestantes que apresentaram diagnóstico de hipertensão classificados de acordo com *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 2013) em:

➤ **Pré-eclâmpsia (PE):** ocorre geralmente após a 20<sup>a</sup> semana de gestação. É caracterizada pela presença de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, acompanhada de proteinúria de 24h  $\geq 300$  mg. Na ausência de proteinúria, suspeita-se de PE quando a elevação da pressão arterial é acompanhada de outros

sinais e sintomas: cefaleia, distúrbios visuais, alterações neurológicas, epigastralgia, hiperreflexia, edema pulmonar, plaquetopenia (plaquetas < 100.000/ml), prejuízo da função hepática (níveis séricos da transaminase oxalacética e pirúvica duas vezes maior), insuficiência renal (creatinina sérica > 1,1mg/dl ou duas vezes maior na ausência de doença renal prévia). A eclampsia é definida como a ocorrência de crise convulsiva hipertensiva que não pode ser atribuída a outras causas em mulheres com PE.

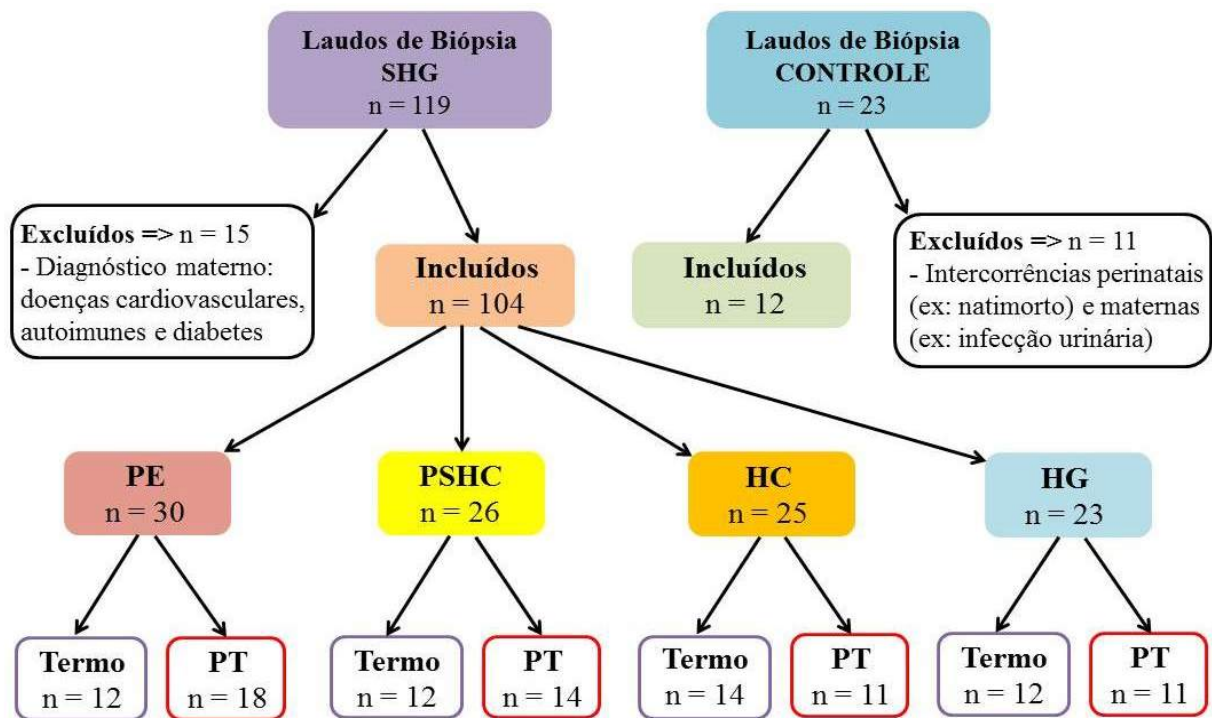
➤ **Hipertensão crônica (HC):** é caracterizada pela presença de hipertensão arterial antecedente a concepção, ou diagnosticada antes da 20ª semana de gestação e não se resolve após 12 semanas do parto.

➤ **Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica (PSHC):** é diagnosticada quando gestantes com hipertensão prévia desenvolvem proteinúria após a 20ª semana; ou gestantes que apresentam proteinúria antes da 20ª semana do desenvolvimento intrauterino, acompanhada de aumento súbito dos níveis pressóricos, aumento da concentração das enzimas hepáticas, plaquetopenia (< 100.000/ml), queixa algica no quadrante superior direito, cefaleia intensa, congestão/edema pulmonar, insuficiência renal, aumento súbito e contínuo da excreção de proteínas.

➤ **Hipertensão gestacional (HG):** é caracterizada pelo aumento da pressão arterial após a 20ª semana do desenvolvimento intrauterino, próximo ao termo e com proteinúria ausente. A ausência de PE e a redução da pressão arterial até doze semanas após o parto asseguram o diagnóstico de HG.

Após a classificação das SHG os grupos foram constituídos por 30 casos com PE; 26 casos com PSHC; 25 casos com HC; 23 casos com HG e 12 casos controle.

Posteriormente, os grupos com SHG foram subdivididos em grupo a termo (constituído por placentas de recém-nascidos com idade gestacional  $\geq 37$  semanas) e pré-termo (constituído por placentas de recém-nascidos com idade gestacional  $< 37$  semanas) (WHO, 2017); e pareados de acordo com a idade gestacional. Assim, o grupo a termo foi constituído por 12 casos com PE; 12 casos com PSHC; 14 casos com HC; HG: 12 casos com HG; e 12 casos controle. Já o grupo pré-termo por 18 casos com PE; 14 casos com PSHC; 11 casos com HC e 11 casos com HG (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma da classificação das placentas com SHG no HC-UFTM de 2012 a 2014.

SHG: síndromes hipertensivas da gestação

PE: pré-eclâmpsia

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica

HC: hipertensão crônica

HG: hipertensão gestacional

PT: pré-termo

### *3. Análise Imuno-histoquímica*

Para avaliar a expressão do CRH foi utilizado o Corticotropin releasing factor antibody (1:140; Novus Biologicals®, Inc., Littleton, CO, USA), para CRH-R1 o CRF1 antibody (1:200; Novus Biologicals®), para o CRH-R2 o Corticotropin releasing factor receptor 2 antibody (1:400; Novus Biologicals®), para o GLUT-1 o Rabbit anti-human GLUT-1 polyclonal antibody (1:400; Spring Bioscience®, Inc., Pleasanton, CA, USA) e para o GLUT-3 o Rabbit anti-human GLUT-3 polyclonal antibody (1:40; Spring Bioscience®).

Para cada caso foi selecionado o bloco de parafina contendo o fragmento de placenta coletado próximo à inserção do cordão umbilical. Foram realizados cortes seriados com 5µm de espessura, fixado em lâminas com (3,3'-Aminopropyl) triethoxysilane® (Sigma-Aldrich®, Inc., St. Louis, MO), posteriormente desparafinizados em xilol e hidratados em álcoois com concentrações decrescentes e água destilada. A recuperação antigênica foi realizada com tampão citrato pH 6 (Sigma-Aldrich®, Inc., St. Louis, MO, USA) no qual os fragmentos permaneceram por 15 minutos em vapor úmido a 121°C e depois resfriados em temperatura ambiente pelo mesmo tempo.

Posteriormente foram realizados banhos com a solução salina tamponada 0,05m + Triton X-100 0,05%. Para o bloqueio da peroxidase endógena para o CRH e GLUT-1 os cortes foram mergulhados em solução de metanol e peróxido de hidrogênio 6% por 60 minutos; já para o bloqueio do CRH-R1, CRH-R2 e GLUT-3 foi utilizado solução de PBS 0,05m e peróxido de hidrogênio 6% que permaneceu sobre os cortes por 60 minutos. Após, os cortes foram lavados com a solução salina tamponada 0,05m + Triton X-100 0,05% e incubados com o bloqueador de proteínas por 60 minutos para redução de marcações inespecíficas.



Todos os anticorpos primários foram incubados em câmara escura, *overnight* a 8°C. O material foi lavado novamente com a solução salina tamponada 0,05m + Triton X-100 0,05% e incubado com anticorpo pós-primário (NovoLink™ Max Polymer Detection System; Leica Microsystems®, Inc., Wetzlar, Germany) por 30 minutos. O material foi lavado novamente com a solução salina tamponada 0,05m + Triton X-100 0,05% e o polímero (NovoLink™ Max Polymer Detection System; Leica Microsystems®) foi aplicado posteriormente sobre os cortes também por 30 minutos.

Após esta fase, o material foi incubado com o substrato da peroxidase diaminobenzidina (Liquid DAB + Substrate Chromogen System; Dako®, Inc., Glostrup, Denmark), a temperatura ambiente por 1 minuto para Corticotropin releasing factor antibody, CRF1 antibody e Corticotropin releasing factor receptor 2 antibody; 20 segundos para anti-human GLUT-1 polyclonal antibody e 2 minutos para Rabbit anti-human GLUT-3 polyclonal antibody. Passado esse tempo, as lâminas foram imersas em água destilada para inativar o substrato da peroxidase diaminobenzidina, coradas em hematoxilina e montadas em meio de montagem rápida para microscopia (Novo Entellan; Merck®, Inc., Darmstadt, Germany).

As áreas imunomarcadas apresentavam coloração acastanhada devido à precipitação do substrato da peroxidase diaminobenzidina.

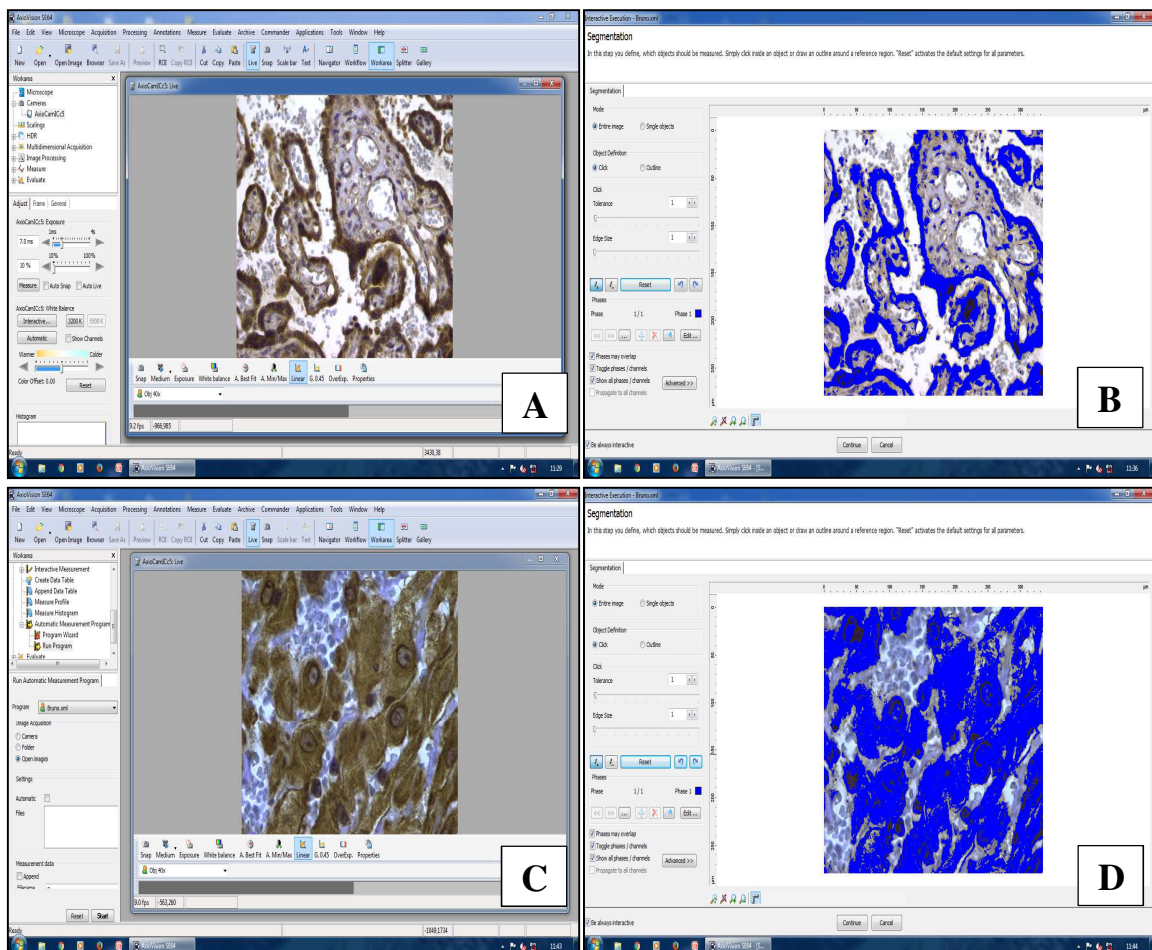
#### *4. Análise Morfométrica*

Nesta etapa da pesquisa foram avaliadas duas regiões da placenta: vilosidades coriônicas e decídua.

A quantificação das áreas imunomarcadas para CRH, CRH-R1, CRH-R2 e GLUT-3 nas vilosidades coriônicas foi realizada com a objetiva de 40x (1.600x) em 30 campos pelo observador por meio do sistema analisador de imagens interativo AxionVision Microscopy

software (Zeiss®, Inc., Munich, Germany). Na decídua, a quantificação das áreas imunomarcadas para CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 foi realizada com a objetiva de 100x (3.200x) em óleo de imersão, sendo analisados 10 campos do corte. Após a marcação, software expressava o resultado em porcentagem de área marcada (Figura 2).

A quantificação do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas foi realizada através de ocular integradora de pontos na objetiva de 40x (1.600x) em 15 campos, sendo considerados os pontos sobre as áreas imunomarcadas. Os resultados foram expressos em porcentagem de área positiva por campo.



**Figura 2.** Quantificação das imunomarcações nas vilosidades coriônicas e na decídua de placentas com SHG biopsiadas no HC-UFTM de 2012 a 2014, através do software AxionVision Microscopy®.

(A e B) quantificação da imunomarcação do CRH nas vilosidades coriônicas (1.600x);  
(C e D) quantificação da imunomarcação do CRH na decídua (3.200x).

## 5. *Análise Estatística*

Para a análise estatística foi elaborada uma planilha eletrônica no Microsoft Excel® (Microsoft, Inc., Redmond, WA, USA). As informações foram analisadas utilizando-se o software GraphPad Prism® software version 5.0 (GraphPad, Inc., La Jolla, CA, USA).

As variáveis quantitativas foram testadas para verificar a distribuição normal, através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em casos de distribuição normal e variância homogênea, foi utilizado o teste paramétrico One Way ANOVA independente (F) na comparação entre três ou mais grupos, seguido pelo teste de Tukey no grupo a termo; e pelo teste de Dunnett no grupo pré-termo uma vez que a PE foi utilizada como controle. Neste tipo de distribuição, os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão ( $X \pm DP$ ).

Já as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição não normal, ou distribuição normal, mas com variância não homogênea, foi utilizado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis (H) na comparação entre três ou mais grupos, seguido pelo teste de Dunn; sendo que no grupo pré-termo a PE foi utilizada como controle. Neste tipo de distribuição os resultados foram expressos em mediana e valores mínimos e máximos [Med (Min-Max)].

A correlação entre duas variáveis com distribuição normal foi realizada através do teste de Pearson ( $r$ ), já aquelas que apresentaram variância não normal, foram analisadas pelo teste de Spearman ( $r_s$ ). Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças em que a probabilidade foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

## *6. Normas para Confecção do Manuscrito*

Para a elaboração escrita do trabalho, foi consultado o ‘Manual para apresentação de trabalhos acadêmicos baseado nas normas de documentação da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) da Biblioteca Universitária da UFTM, e as normas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da mesma instituição de ensino superior (UFTM, 2013).

## *Resultados*

## *Parte 1. Caracterização Epidemiológica e Clínica*

### *1.1 Características Gerais*

Foram analisadas 116 biópsias de placenta humanas, sendo que 25,9% (30) apresentavam o diagnóstico de PE; 22,4% (26) de PSHC; 21,6% (25) de HC; 19,8% (23) de HG e 10,3% (12) pertenciam ao grupo C desta pesquisa.

### *1.2 Características Maternas, dos Recém-nascidos e das Placentas*

A maioria das gestantes, 63,8% (74) era procedente do município de Uberaba e com média de idade de 28,13 anos. As gestantes com diagnóstico de PE apresentaram idade menor, em relação aquelas com PSHC, HC e HG. Todavia, as gestantes com diagnóstico de PSHC e HC apresentaram idade significativamente maior, em relação ao grupo C ( $H = 36,76$ ;  $p < 0,0001$ ) (Tabela 1).

Em relação à paridade, a maioria dos casos com PE eram primigestas, enquanto a maioria dos casos com as outras SHG eram multigestas. O parto cesáreo foi prevalente em todos os grupos avaliados nesta pesquisa (Tabela 1).

O uso de anti-hipertensivos alcançou percentual acima de 75% nos grupos com SHG (Tabela 1).

Destacam-se importantes alterações nos exames laboratoriais nas gestantes acometidas pela PE, como alterações da função renal, hepática, da desidrogenase láctica, proteínas totais e albumina (Tabela 2).

O percentual de nativos foi 96,7% (29) no grupo de PE, 100% (26) na PSHC, 92% (23) na HC, 95,7% (22) na HG e 100% (12) no grupo C.

A média da idade gestacional foi  $34,07 \pm 3,55$  semanas entre os RNs de gestantes com PE;  $34,46 \pm 4,25$  semanas entre aqueles com PSHC;  $35,40 \pm 5,16$  semanas na HC;  $36,35 \pm 3,27$  semanas na HG e  $38,33 \pm 1,07$  semanas no grupo C.

Os RNs de gestantes com PE e PSHC apresentaram idade gestacional significativamente menor, em relação ao grupo C ( $H = 16,77$ ;  $p = 0,0021$ ) (Tabela 3).

Foi observado que os RNs de gestantes com PE apresentaram peso significativamente menor, quando comparados ao grupo controle ( $H = 12,96$ ;  $p = 0,0115$ ) (Figura 3).

Segundo a relação do peso para a idade gestacional, 30% (9) dos RNs do grupo com PE, 38,4% (10) do grupo com PSHC, 20% (5) com HC, 26% (6) com HG e 8,3% (1) do C foram classificados como pequenos para a idade gestacional (Tabela 3).

Entre as principais intercorrências fetais destacam-se o sofrimento fetal, oligodrâmnio e a restrição do crescimento intrauterino (Tabela 3).

Não houve diferença do índice de Apgar no primeiro e quinto minuto de vida entre os grupos avaliados.

O peso médio das placentas com SHG foi 391,6g; sendo que nos casos com PE esse valor alcançou 330,3g; 426,8g naquelas com PSHC; 417,2g na HC e 486,5g na HG e 457,3g no grupo C. Os menores pesos placentários encontram-se nos casos com PE e HC.

A razão peso fetal/peso placentário também não apresentou diferença nos grupos a termo ( $H = 2,321$ ;  $p = 0,6770$ ) e pré-termo ( $H = 6,120$ ;  $p = 0,1059$ ).

Entre as principais alterações microscópicas destacam-se o aumento do número de nós sinciciais e o infarto isquêmico (Tabela 4).

**Tabela 1.** Caracterização epidemiológica das gestantes com síndromes hipertensivas da gestação cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	Total % (n)	PE	PSHC	HC	HG	C
		% (n) Med (Min-Max)	% (n) Med (Min-Max)	% (n) Med (Min-Max)	% (n) Med (Min-Max)	% (n) Med (Min-Max)
<b>Idade (anos)<sup>A</sup></b>	-	22,00 (14,00-30,00)	33,00 (21,00-42,00) <sup>1</sup>	32,00 (24,00-43,00) <sup>2</sup>	29,00 (14,00-31,00)	25,50 (15,00-31,00) <sup>1,2</sup>
<b>Paridade</b>						
<i>Primigesta</i>	33,62 (39)	63,33 (19)	19,23 (5)	12,00 (3)	39,13 (9)	25,00 (3)
<i>Multigesta</i>	66,38 (77)	36,67 (11)	80,77 (21)	88,00 (22)	60,87 (14)	75,00 (9)
<b>Tipo de parto</b>						
<i>Cesáreo</i>	87,7 (100)	100,0 (30)	92,3 (24)	73,9 (17)	87 (20)	75 (9)
<i>Normal</i>	12,3 (14)	0 (0)	7,7 (2)	26,1 (6)	13 (3)	25 (3)
<b>Anti-hipertensivo</b>						
<i>Não</i>	18,6 (21)	14,8 (4)	0 (0)	0 (0)	21,7 (5)	100 (12)
<i>Sim</i>	81,4 (92)	85,2 (23)	100 (26)	100 (25)	78,3 (18)	0 (0)

<sup>A,1,2,3,4,5</sup>H = 36,73;  $p < 0,0001$ ; Dunn,  $p < 0,05$ .

PE: pré-eclâmpsia

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica

HC: hipertensão crônica

HG: hipertensão gestacional

C: controle

Med: mediana

Min: mínimo

Max: máximo

Fonte: Próprio autor, 2017.



**Tabela 2.** Comparação dos achados laboratoriais das gestantes com síndromes hipertensivas da gestação cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	PE	PSHC	HC	HG
	X ± DP Med (Min - Max)	X ± DP Med (Min - Max)	X ± DP Med (Min - Max)	X ± DP Med (Min - Max)
Ácido úrico (mg/dl) <sup>A</sup>	6,29±2,02 <sup>1,2,3</sup>	4,82±1,66 <sup>1</sup>	4,46±1,27 <sup>2</sup>	5,08±1,26 <sup>3</sup>
Uréia (mg/dl) <sup>B</sup>	23,50(9,80-62,30) <sup>1,2,3</sup>	15,10 (7,10-28,00) <sup>1</sup>	14,00 (8,30-28,00) <sup>2</sup>	17,05 (7,50-42,80) <sup>3</sup>
Creatinina (mg/dl) <sup>C</sup>	0,75 (0,23-1,06) <sup>1,2</sup>	0,57 (0,38-1,28) <sup>1</sup>	0,60 (0,44-1,08) <sup>2</sup>	0,64 (0,39-1,16)
Proteinúria (mg/24h) <sup>D</sup>	2.003,0 (146,0-10.297) <sup>1,2</sup>	450,5 (305,0-3.176)	182,5 (31,40-296,4) <sup>1</sup>	163,5 (87,00-242,0) <sup>2</sup>
Transaminase oxalacética (u/l) <sup>E</sup>	19,35 (4,00-473,7) <sup>1,2,3</sup>	14,20 (6,50-177,3) <sup>1</sup>	12,60 (8,80-34,33) <sup>2</sup>	14,77 (7,70-44,30) <sup>3</sup>
Transaminase pirúvica (u/l) <sup>F</sup>	12,50 (3,30-226,8)	9,80 (4,20-134,5)	9,37 (4,50-26,63)	14,05 (4,70-76,70)
Desidrogenase láctica (u/l) <sup>G</sup>	272,0 (202,0-1.139) <sup>1,2</sup>	204,5 (149,0-584,0) <sup>1</sup>	209,0 (95,00-539,0) <sup>2</sup>	231,0 (152,0-475,0)
Proteínas totais (g/dl) <sup>H</sup>	5,87±0,76 <sup>1</sup>	6,29±0,71	6,54±0,67 <sup>1</sup>	6,26±0,84
Albumina (g/dl) <sup>I</sup>	3,18 (1,84-4,21) <sup>1,2</sup>	3,49 (2,81-6,28)	3,64 (2,99-4,25) <sup>1</sup>	3,49 (2,47-4,19) <sup>2</sup>
Globulina (g/dl) <sup>J</sup>	2,78 (194-6,24)	2,70 (2,00-5,06)	2,84 (2,02-4,71)	2,85 (2,44-3,61)
Plaquetas (mm <sup>3</sup> ) <sup>K</sup>	171,0 (83,00-478,0)	223,0 (94,00-345,0)	223,0 (107,0-343,0)	239,5 (95,00-438,0)
Bilirrubina total (mg/dl) <sup>L</sup>	0,26 (0,0-8,94)	0,24 (0,05-1,61)	0,28 (0,13-1,21)	0,30 (0,11-0,84)
Bilirrubina direta (mg/dl) <sup>M</sup>	0,13 (0,01-6,30)	0,10 (0,05-0,29)	0,13 (0,04-0,81)	0,13 (0,04-0,45)
Bilirrubina indireta (mg/dl) <sup>N</sup>	0,15 (0,01-2,64)	0,12 (0,02-1,49)	0,13 (0,04-0,61)	0,16 (0,04-0,57)

<sup>A,1,2,3</sup>F = 6,455; *p* = 0,0005; Dunnett, *p*<0,05.

<sup>B,1,2,3</sup>H = 21,07; *p* = 0,0001; Dunn, *p*<0,05.

<sup>C,1,2</sup>H = 12,06; *p* = 0,0072; Dunn, *p*<0,05.

<sup>D,1,2</sup>H = 44,69; *p*<0,0001; Dunn, *p*<0,05.

<sup>E,1,2,3</sup>H = 16,35; *p* = 0,0010; Dunn, *p*<0,05.

<sup>F</sup>H = 5,772; *p* = 0,1232.

<sup>G,1,2</sup>H = 16,61; *p* = 0,0009; Dunn, *p*<0,05.

<sup>H,1</sup>F = 3,739; *p* = 0,0138; Dunnett, *p*<0,05.

<sup>I,1,2</sup>H = 14,10; *p* = 0,0028; Dunn, *p*<0,05.

<sup>J</sup>H = 3,520; *p* = 0,3182.

<sup>K</sup>H = 4,195; *p* = 0,2411.

<sup>L</sup>H = 2,659; *p* = 0,4473.

<sup>M</sup>H = 1,608; *p* = 0,6575.

<sup>N</sup>H = 2,604; *p* = 0,4567.

Fonte: Próprio autor, 2017.

PE: pré-eclâmpsia

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica

HC: hipertensão crônica

HG: hipertensão gestacional

C: controle

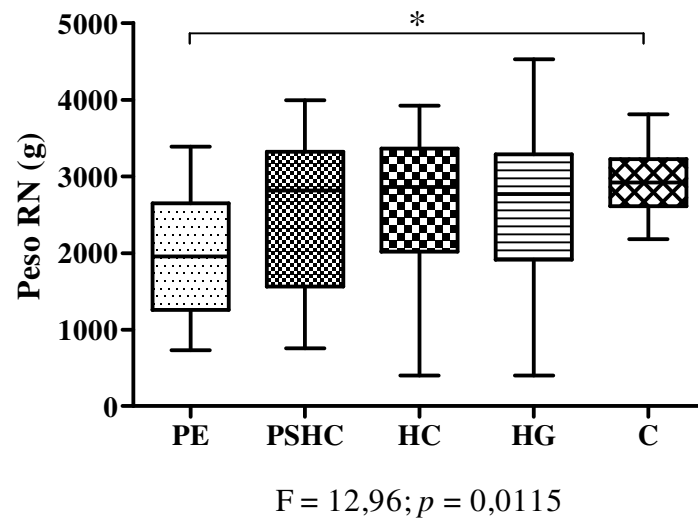
X: média

DP: desvio padrão

Med: mediana

Mín: mínimo

Max: máximo



**Figura 3.** Comparação do peso dos recém-nascidos em relação às síndromes hipertensivas da gestação e cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014. O peso dos recém-nascidos de gestantes com diagnóstico de PE foi significativamente menor.

**Tabela 3.** Caracterização epidemiológica dos recém-nascidos de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação cujas placentas foram avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	Total % (n)	PE	PSHC	HC	HG	C
		% (n) Med (Min - Max)	% (n) Med (Min - Max)	% (n) Med (Min - Max)	% (n) Med (Min - Max)	% (n) Med (Min - Max)
<b>Idade Gestacional<sup>A</sup></b>	-	33,50 (28,00 - 29,00) <sup>1</sup>	36,00 (25,00 - 39,00) <sup>2</sup>	37,00 (22,00 - 40,00)	37,00 (25,00 - 40,00)	38,00 (37,00 - 40,00) <sup>1,2</sup>
<b>Classificação</b>						
<i>PIG</i>	26,7 (31)	30 (9)	38,4 (10)	20 (5)	26,0 (6)	8,3 (1)
<i>AIG</i>	70 (80)	70 (21)	53,9 (14)	76 (19)	69,6 (16)	83,3 (10)
<i>GIG</i>	4,3 (5)	0 (0)	7,7 (2)	4 (1)	4,4 (1)	8,3 (1)
<b>Intercorrências</b>						
<i>Ausente</i>	31,3 (51)	16,7 (8)	33,3 (11)	34,3 (12)	22,9 (8)	100 (12)
<i>Sofrimento Fetal</i>	28,8 (47)	35,4 (17)	39,4 (13)	22,9 (8)	25,7 (9)	0
<i>Oligodidrânio</i>	21,5 (35)	27,1 (13)	12,1 (4)	20 (7)	31,4 (11)	0
<i>RCIU</i>	8,6 (14)	10,4 (5)	9,1 (3)	5,7 (2)	11,4 (4)	0
<i>Prematuridade Extrema</i>	4,9 (8)	6,23 (3)	6,1 (2)	8,6 (3)	0	0
<i>Descolamento de Placenta</i>	1,2 (2)	2,1 (1)	0	0	2,9 (1)	0
<i>Óbito Fetal</i>	1,2 (2)	0	0	2,9 (1)	2,9 (1)	0
<i>DBCF</i>	0,6 (1)	0	0	0	2,9 (1)	0
<i>Eclampsia</i>	0,6 (1)	2,1 (1)	0	0	0	0
<i>Macrossomia Fetal</i>	0,6 (1)	0	0	2,9 (1)	0	0
<i>Placenta Prévia</i>	0,6 (1)	0	0	2,9 (1)	0	0

<sup>A,1,2</sup>H = 16,77;  $p = 0,0021$ ; Dunn,  $p < 0,05$ .

PE: pré-eclâmpsia.

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica.

HC: hipertensão crônica.

HG: hipertensão gestacional.

C: controle.

RCIU: restrição do crescimento intrauterino.

DBCF: desaceleração do batimento cardíaco fetal.

Med: mediana.

Min: mínimo.

Max: máximo.

Fonte: Próprio autor, 2017.

**Tabela 4.** Principais alterações microscópicas nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	Total	PE	PSHC	HC	HG	C
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
<i>Ausente</i>	27,01 (47)	11,32 (6)	42,42 (14)	20,51 (8)	20,00 (7)	100 (12)
<i>Aumento n° nós sinciciais</i>	17,24 (30)	28,30 (15)	12,12 (4)	15,38 (6)	14,29 (5)	0
<i>Áreas de infarto isquêmico</i>	15,52 (27)	18,87 (10)	12,12 (4)	15,38 (6)	20,00 (7)	0
<i>Deciduíte</i>	7,47 (13)	9,43 (5)	3,03 (1)	7,69 (3)	11,43 (4)	0
<i>Insuficiência uteroplacentária</i>	5,75 (10)	7,55 (4)	0	10,26 (4)	5,71 (2)	0
<i>Membranas com mecônio</i>	5,75 (10)	0	6,06 (2)	10,26 (4)	8,57 (3)	0
<i>Maturação vilositária</i>	4,60 (8)	5,66 (3)	6,06 (2)	2,56 (1)	5,71 (2)	0
<i>Hiperplasia do âmnio</i>	3,45 (6)	3,77 (2)	3,03 (1)	5,13 (2)	0	0
<i>Intervilosite</i>	2,87 (5)	3,77 (2)	0	5,13 (2)	2,86 (1)	0
<i>Aterose</i>	1,72 (3)	3,77 (2)	3,03 (1)	0	0	0
<i>Fibrina intervilosa</i>	1,72 (3)	0	6,06 (2)	0	2,86 (1)	0
<i>Trombose</i>	1,72 (3)	0	3,03 (1)	2,56 (1)	2,86 (1)	0
<i>Corangiase</i>	1,15 (2)	0	3,03 (1)	0	2,86 (1)	0
<i>Corioamnionite</i>	1,15 (2)	1,89 (1)	0	2,56 (1)	0	0
<i>Hipotrofia vilositária</i>	1,15 (2)	3,77 (2)	0	0	0	0
<i>Vilosite</i>	1,15 (2)	1,89 (1)	0	2,56 (1)	0	0
<i>Funisite</i>	0,57 (1)	0	0	0	2,86 (1)	0

PE: pré-eclâmpsia.

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica.

HC: hipertensão crônica.

HG: hipertensão gestacional.

C: controle.

Fonte: Próprio autor, 2017.

## *Parte 2. Expressão do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua*

### *2.1 CRH, CRH-R1 e CRH-R2*

Não houve correlação da expressão do CRH com a idade gestacional nas SHG tanto nas vilosidades coriônicas, como na decídua.

No grupo a termo, a expressão do CRH nas vilosidades coriônicas ( $F = 12,65$ ;  $p < 0,0001$ ) e na decídua ( $F = 14,45$ ;  $p < 0,0001$ ) foi significativamente maior em todas as SHG, quando comparados ao C (Figura 4A e 4B; Tabela 5; Figura 5).

Entre os pré-termos, por sua vez, a expressão do CRH nas vilosidades coriônicas ( $F = 2,570$ ;  $p = 0,0646$ ) não apresentou diferença entre os grupos avaliados. Entretanto, na decídua houve diferença significativa nas SHG, principalmente na PE e PSHC ( $F = 3,577$ ;  $p = 0,0202$ ) (Figura 4A e 4B; Tabela 5; Figura 5).

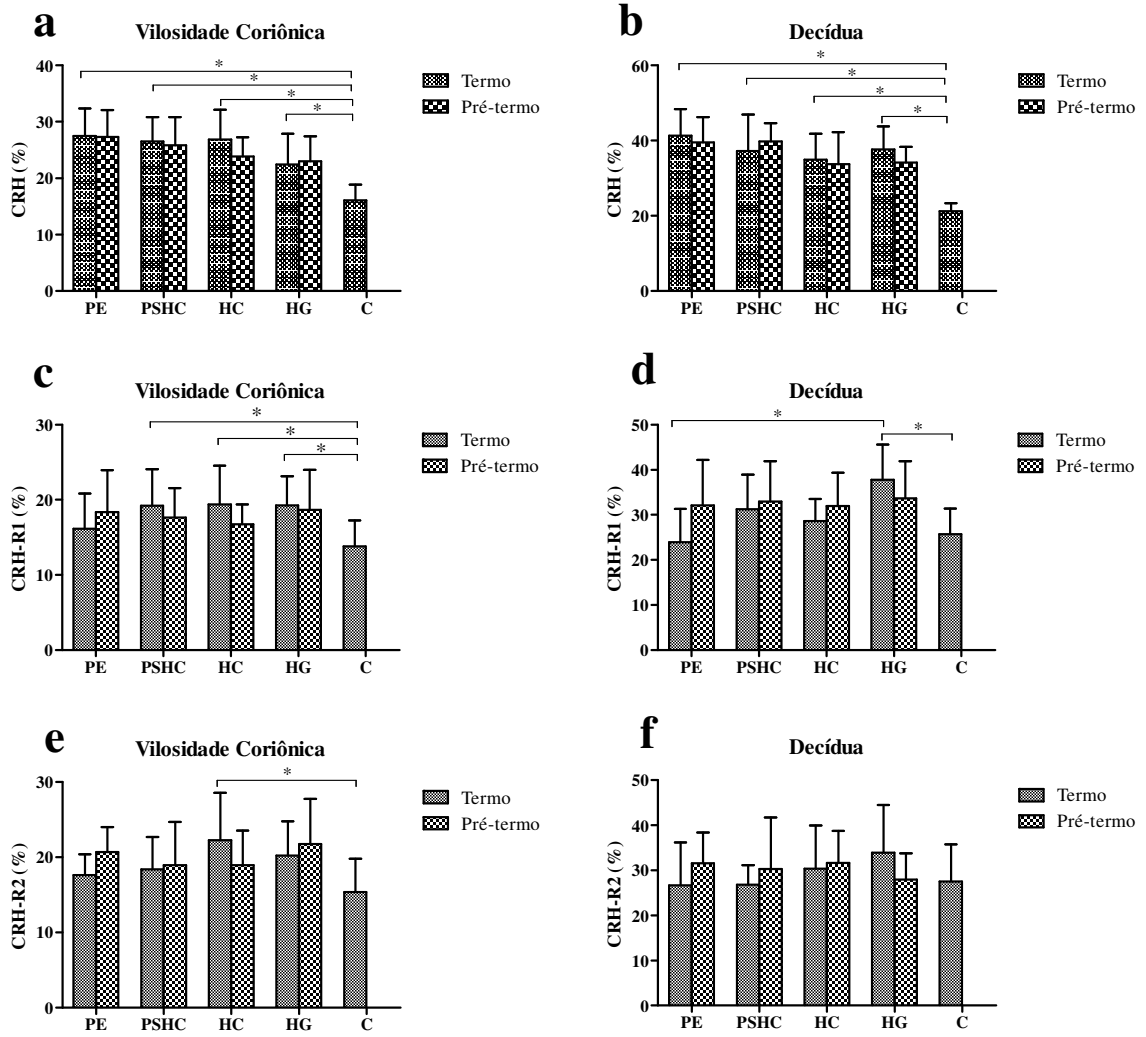
Não houve correlação da expressão do CRH-R1 e CRH-R2 com a idade gestacional nas SHG tanto nas vilosidades coriônicas, como na decídua.

No grupo a termo, a expressão do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas foi significativamente maior na PSHC, HC e HG, quando comparados ao C ( $F = 3,864$ ;  $p = 0,0076$ ). Já na decídua a expressão foi significativamente maior na HG, quando comparados ao PE, HC e C ( $F = 7,676$ ;  $p < 0,0001$ ); também foi menor nos casos com PSHC, embora não significante (Figura 4C e 4D; Tabela 6; Figura 6).

No grupo pré-termos, a expressão do CRH-R1 tanto nas vilosidades coriônicas ( $F = 0,4032$ ;  $p = 0,7513$ ), quanto na decídua ( $F = 0,08940$ ;  $p = 0,9655$ ) não apresentou diferença entre os grupos avaliados (Figura 4C e 4D; Tabela 6; Figura 6).

No grupo a termo, a expressão do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas foi significativamente maior na HC, quando comparado ao C ( $H = 9,868$ ;  $p = 0,0427$ ); no grupo com HG também houve expressão aumentada desse receptor embora não significativo. Entretanto, não foi observada diferença de imunomarcação na decídua entre as SHG ( $F = 1,459$ ;  $p = 0,2275$ ) (Figura 4E e 4F; Tabela 7; Figura 7).

Entre os pré-termo, não houve diferença na expressão do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas ( $F = 0,9873$ ;  $p = 0,4064$ ) e na decídua ( $F = 0,4642$ ;  $p = 0,7086$ ) entre as SHG (Figura 4E e 4F; Tabela 7; Figura 7).



**Figura 4.** Intensidade da imunomarcção do CRH, CRH-R1 e CRH-R2 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

**A.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas no grupo a termo foi significativamente maior na PE, PSHC, HC e HG ( $F = 12,65$ ;  $p < 0,0001$ ); enquanto que no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 2,570$ ;  $p = 0,0646$ ).

**B.** Imunomarcção do CRH na decídua no grupo a termo foi significativamente maior na PE, PSHC, HC e HG ( $F = 14,45$ ;  $p < 0,0001$ ); enquanto que no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 3,577$ ;  $p = 0,0202$ ).

**C.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas no grupo a termo foi significativamente maior na PSHC, HC e HG ( $F = 3,864$ ;  $p = 0,0076$ ); enquanto que no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 0,4032$ ;  $p = 0,7513$ ).

**D.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua no grupo a termo foi significativamente menor na PE, e significativamente maior na HG ( $F = 7,676$ ;  $p < 0,0001$ ); enquanto que no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 0,08940$ ;  $p = 0,9655$ ).

**E.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas no grupo a termo foi significativamente maior principalmente na HC ( $F = 9,868$ ;  $p = 0,0427$ ); enquanto que no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 0,9873$ ;  $p = 0,4064$ ).

**F.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua no grupo a termo ( $F = 1,459$ ;  $p = 0,2275$ ) e pré-termo ( $F = 0,4642$ ;  $p = 0,7086$ ) não apresentou diferença significativa entre as SHG.



**Tabela 5.** Intensidade da imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	PE	PSHC	HC	HG	C
	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidade coriônica</i> <sup>A</sup>	27,46±4,93 <sup>1</sup>	26,50±4,36 <sup>2</sup>	26,88±5,28 <sup>3</sup>	22,44±5,49 <sup>4</sup>	16,09±2,77 <sup>1,2,3,4</sup>
<i>Decídua</i> <sup>B</sup>	41,37±7,08 <sup>5</sup>	37,27±9,59 <sup>6</sup>	34,97±6,92 <sup>7</sup>	37,64±6,13 <sup>8</sup>	21,18±2,13 <sup>5,6,7,8</sup>
<b>Pré-termo</b>					
<i>Vilosidade coriônica</i> <sup>C</sup>	27,33±4,79	25,82±5,03	23,85±3,40	23,01±4,41	-
<i>Decídua</i> <sup>D</sup>	39,46±6,81	39,85±4,77	33,72±8,53	34,11±4,24	-

<sup>A,1,2,3,4</sup>F = 12,65;  $p < 0,0001$ ; Tukey,  $p < 0,05$ .

<sup>B,5,6,7,8</sup>F = 14,45;  $p < 0,0001$ ; Tukey,  $p < 0,05$ .

<sup>C</sup>F = 2,570;  $p = 0,0646$ .

<sup>D</sup>F = 3,577;  $p = 0,0202$ ; Tukey,  $p < 0,05$ .

PE: pré-eclâmpsia.

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica.

HC: hipertensão crônica.

HG: hipertensão gestacional.

C: controle.

X: média.

DP: desvio padrão.

Med: mediana.

Mín: mínimo.

Max: máximo.

Fonte: Próprio autor, 2017.

**Tabela 6.** Intensidade da imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	PE	PSHC	HC	HG	C
	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidade coriônica</i> <sup>A</sup>	16,13±4,71	19,22±4,84 <sup>1</sup>	19,42±5,11 <sup>2</sup>	19,23±3,90 <sup>3</sup>	13,80±3,43 <sup>1,2,3</sup>
<i>Decídua</i> <sup>B</sup>	23,95±7,38 <sup>1</sup>	31,29±7,62	28,59±4,92 <sup>1</sup>	37,75±7,79 <sup>1</sup>	25,72±5,66 <sup>1</sup>
<b>Pré-termo</b>					
<i>Vilosidade coriônica</i> <sup>C</sup>	18,37±5,60	17,67±3,89	16,73±2,66	18,67±5,31	-
<i>Decídua</i> <sup>D</sup>	32,10±10,07	32,92±9,01	31,92±7,41	33,63±8,27	-

<sup>A,1,2,3</sup>F = 3,864; *p* = 0,0076; Tukey, *p* < 0,05.

<sup>B,1</sup>F = 7,676; *p* < 0,0001; Tukey, *p* < 0,05.

<sup>C</sup>F = 0,4032; *p* = 0,7513.

<sup>D</sup>F = 0,08940; *p* = 0,9655.

PE: pré-eclâmpsia.

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica.

HC: hipertensão crônica.

HG: hipertensão gestacional. C: controle. X: média. DP: desvio padrão.

Fonte: Próprio autor, 2017.

**Tabela 7.** Intensidade da imunomarcação do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gesta o avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	PE	PSHC	HC	HG	C
	X $\pm$ DP	X $\pm$ DP	X $\pm$ DP	X $\pm$ DP	X $\pm$ DP
	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidade coriônica</i> <sup>A</sup>	17,92 (12,42 - 21,68)	18,61 (10,84 - 24,36)	21,01 (12,36 - 32,67) <sup>1</sup>	18,67 (16,27 - 32,72)	15,49 (8,40 - 21,05) <sup>1</sup>
<i>Decídua</i> <sup>B</sup>	26,70 $\pm$ 9,51	26,82 $\pm$ 4,27	30,37 $\pm$ 10,55	33,89 $\pm$ 10,55	27,58 $\pm$ 8,17
<b>Pré-termo</b>					
<i>Vilosidade coriônica</i> <sup>C</sup>	20,68 $\pm$ 3,34	18,94 $\pm$ 5,72	18,94 $\pm$ 4,59	21,76 $\pm$ 5,98	-
<i>Decídua</i> <sup>D</sup>	31,55 $\pm$ 6,85	30,32 $\pm$ 11,46	31,67 $\pm$ 7,05	27,98 $\pm$ 5,77	-

<sup>A,1</sup>H = 9,868;  $p = 0,0427$ ; Dunn,  $p < 0,05$ .

<sup>B</sup>F = 1,459;  $p = 0,2275$ .

<sup>C</sup>F = 0,9873;  $p = 0,4064$ .

<sup>D</sup>F = 0,4642;  $p = 0,7086$ .

PE: pr -eclâmpsia

PSHC: pr -eclâmpsia sobreposta   hipertensão crônica

HC: hipertensão crônica

HG: hipertensão gestacional

C: controle

X: média

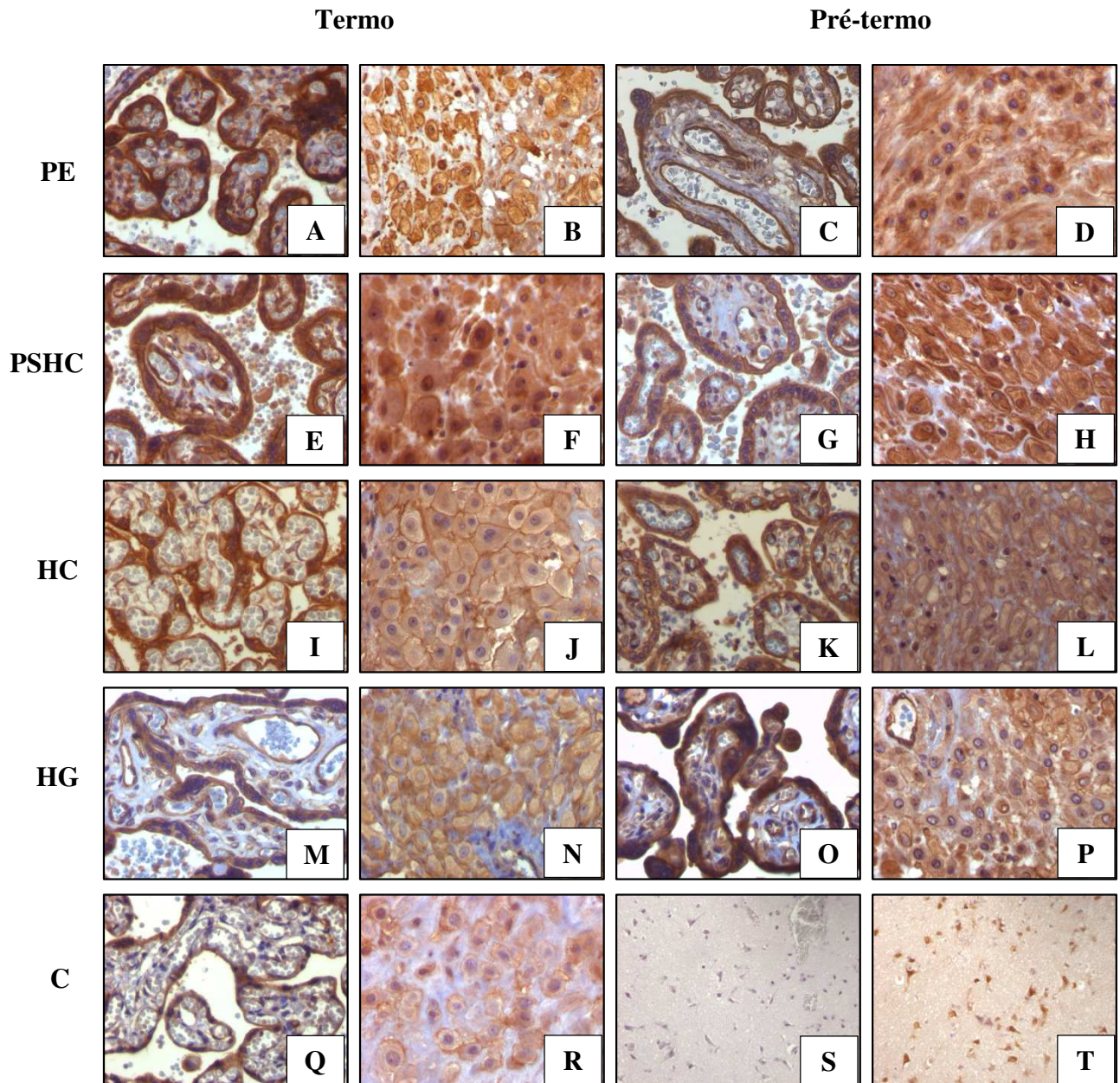
DP: desvio padrão

Med: mediana

Min: mínimo

Max: máximo

Fonte: Próprio autor, 2017.

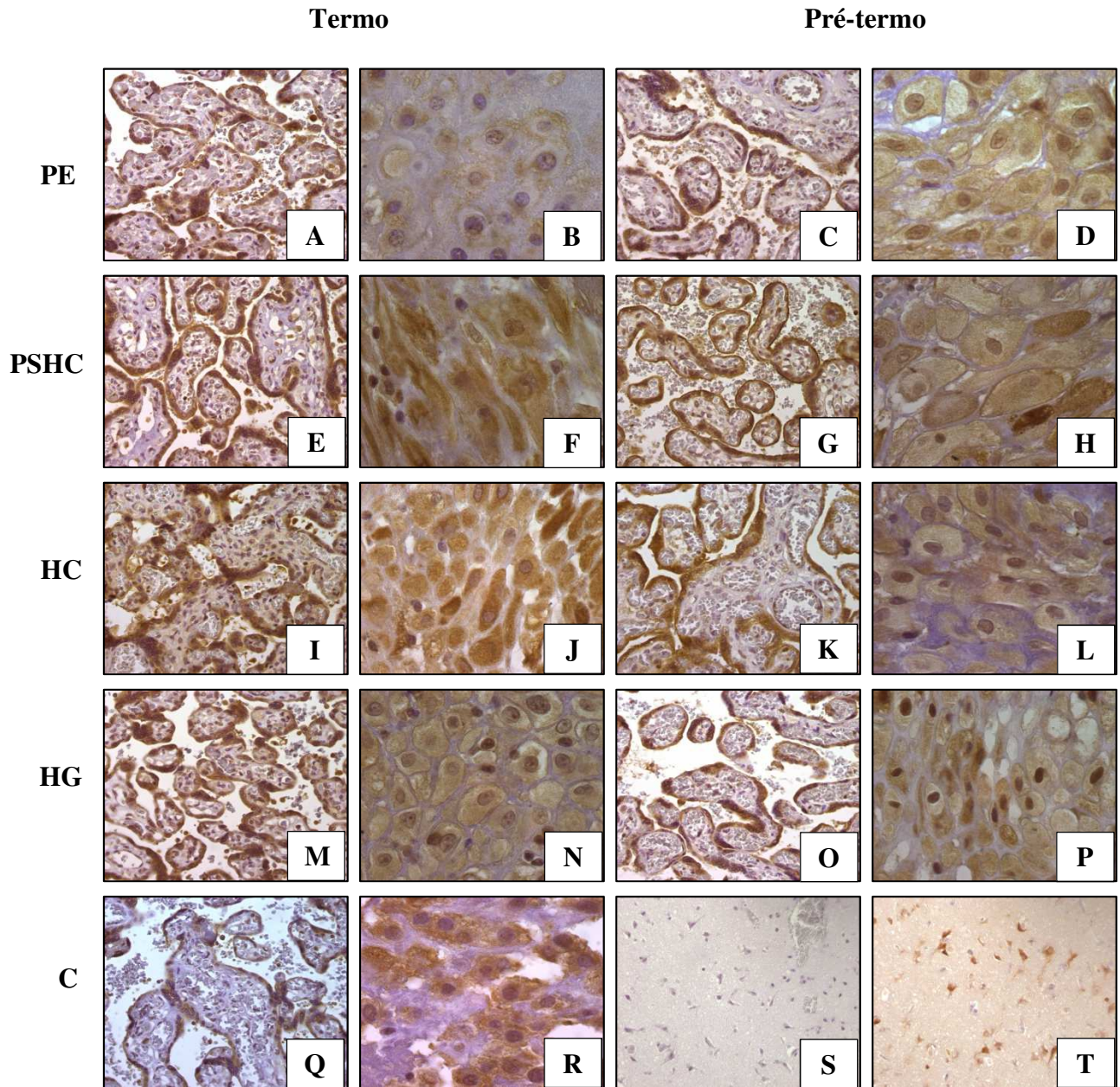


Fonte: Próprio autor, 2017.

Scale bar: 0,4µm.

**Figura 5.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

- A.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo a termo (1.600x);
- B.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com PE do grupo a termo (1.600x);
- C.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo pré-termo (1.600x);
- D.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com PE do grupo pré-termo (1.600x);
- E.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo a termo (1.600x);
- F.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com PSHC do grupo a termo (1.600x);
- G.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo pré-termo (1.600x);
- H.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com PSHC do grupo pré-termo (1.600x);
- I.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo a termo (1.600x);
- J.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com HC do grupo a termo (1.600x);
- K.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo pré-termo (1.600x);
- L.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com HC do grupo pré-termo (1.600x);
- M.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo a termo (1.600x);
- N.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com HG do grupo a termo (1.600x);
- O.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo pré-termo (1.600x);
- P.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso com HG do grupo pré-termo (1.600x);
- Q.** Imunomarcção do CRH nas vilosidades coriônicas em um caso controle do grupo a termo (1.600x);
- R.** Imunomarcção do CRH na decídua em um caso controle do grupo a termo (1.600x);
- S.** Encéfalo, controle negativo (800x);
- T.** Encéfalo, controle positivo (800x).

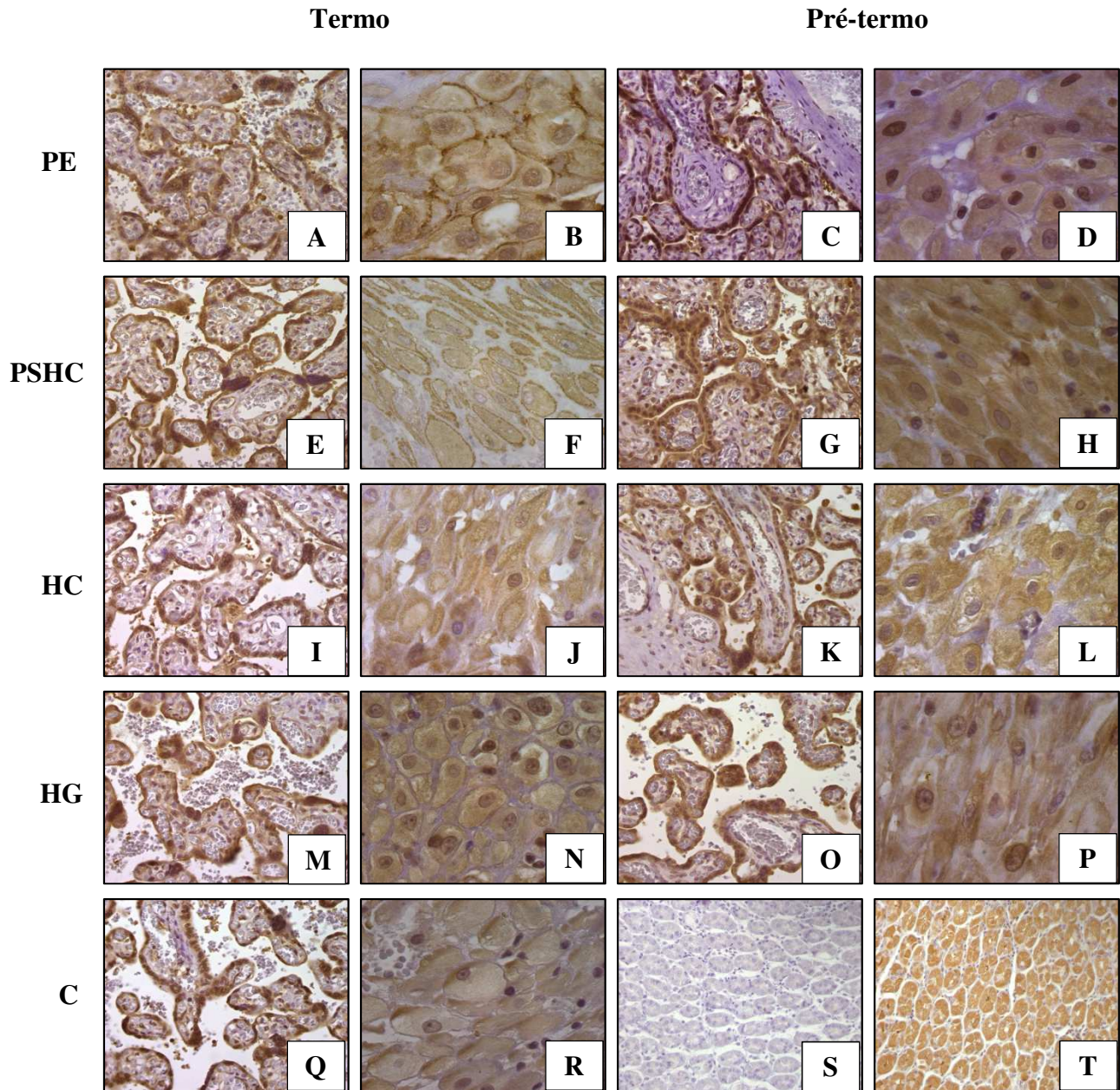


Fonte: Próprio autor, 2017.

Scale bar: 0,4 $\mu$ m.

**Figura 6.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

- A.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo a termo (1.600x);
- B.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com PE do grupo a termo (3.200x);
- C.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo pré-termo (1.600x);
- D.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com PE do grupo pré-termo (3.200x);
- E.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo a termo (1.600x);
- F.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com PSHC do grupo a termo (3.200x);
- G.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo pré-termo (1.600x);
- H.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com PSHC do grupo pré-termo (3.200x);
- I.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo a termo (1.600x);
- J.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com HC do grupo a termo (3.200x);
- K.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo pré-termo (1.600x);
- L.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com HC do grupo pré-termo (3.200x);
- M.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo a termo (1.600x);
- N.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com HG do grupo a termo (3.200x);
- O.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo pré-termo (1.600x);
- P.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso com HG do grupo pré-termo (3.200x);
- Q.** Imunomarcção do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas em um caso controle do grupo a termo (1.600x);
- R.** Imunomarcção do CRH-R1 na decídua em um caso controle do grupo a termo (3.200x);
- S.** Encéfalo, controle negativo (800x);
- T.** Encéfalo, controle positivo (800x).



Fonte: Próprio autor, 2017.

Scale bar: 0,4 $\mu$ m.



**Figura 7.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

- A.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo a termo (1.600x);
- B.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com PE do grupo a termo (3.200x);
- C.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo pré-termo (1.600x);
- D.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com PE do grupo pré-termo (3.200x);
- E.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo a termo (1.600x);
- F.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com PSHC do grupo a termo (3.200x);
- G.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo pré-termo (1.600x);
- H.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com PSHC do grupo pré-termo (3.200x);
- I.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo a termo (1.600x);
- J.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com HC do grupo a termo (3.200x);
- K.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo pré-termo (1.600x);
- L.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com HC do grupo pré-termo (3.200x);
- M.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo a termo (1.600x);
- N.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com HG do grupo a termo (3.200x);
- O.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo pré-termo (1.600x);
- P.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso com HG do grupo pré-termo (3.200x);
- Q.** Imunomarcção do CRH-R2 nas vilosidades coriônicas em um caso controle do grupo a termo (1.600x);
- R.** Imunomarcção do CRH-R2 na decídua em um caso controle do grupo a termo (3.200x);
- S.** Estômago, controle negativo (800x);
- T.** Estômago, controle positivo (800x).

## 2.2 GLUT-1 e GLUT-3

A expressão do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas dos casos com SHG apresentou correlação positiva e significativa com a progressão da idade gestacional ( $r = 0,2342$ ;  $p = 0,0167$ ). A expressão do GLUT-1 na decídua não apresentou correlação com a idade gestacional nas SHG (Figura 8).

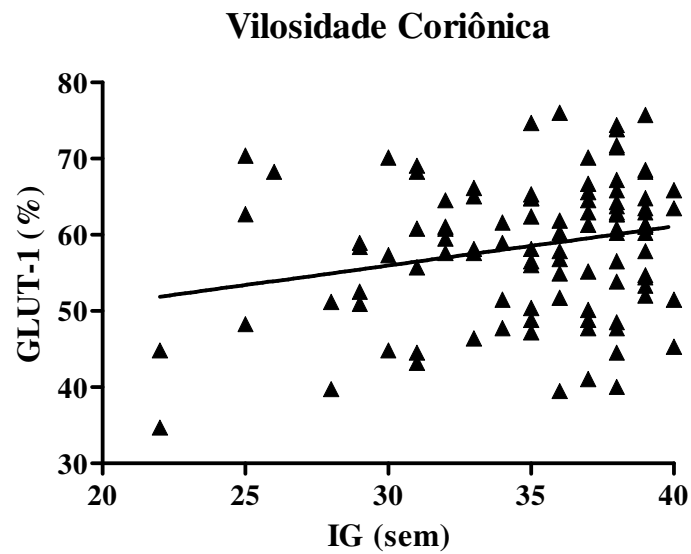
No grupo a termo, a expressão do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas foi significativamente maior em todas as SHG, em relação ao C ( $F = 8,113$ ;  $p < 0,0001$ ). Todavia, não foi observada diferença na imunomarcagem na decídua ( $F = 6,9299$ ;  $p = 0,4534$ ) (Figura 9A e 9B; Tabela 8; Figura 10).

Já no grupo pré-termo, não houve diferença na expressão do GLUT1 nas vilosidades coriônicas entre as SHG ( $F = 0,7393$ ;  $p = 0,5336$ ). Na decídua, por sua vez, a expressão foi significativamente menor nos casos com PE, PSHC e HC, quando comparado a HG ( $F = 6,969$ ;  $p = 0,0074$ ) (Figura 9A e 9B; Tabela 8; Figura 10).

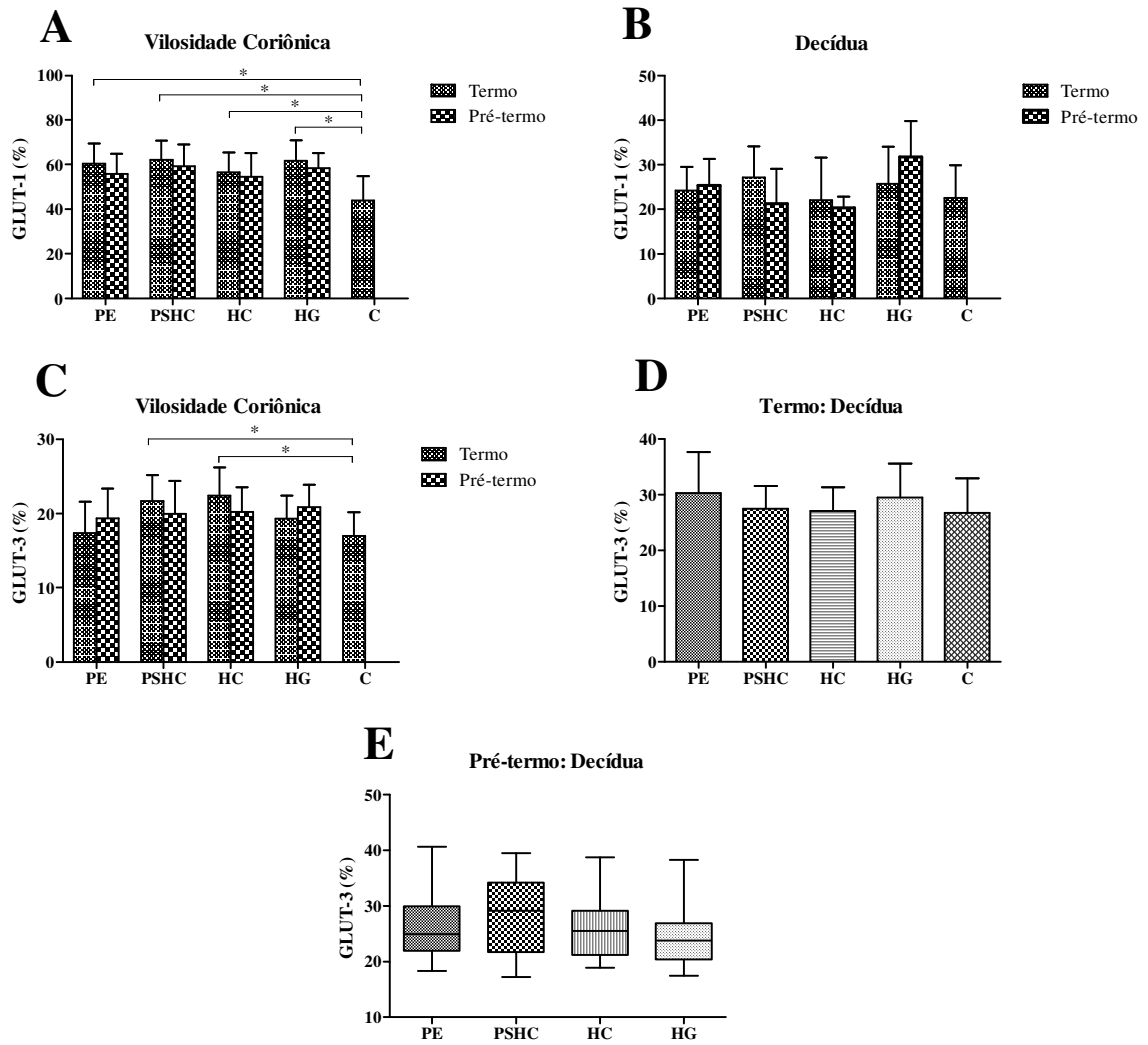
A expressão do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua não apresentou correlação com a idade gestacional nas SHG.

No grupo a termo, a expressão do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas foi significativamente maior na PSHC e HC, quando comparados ao C ( $F = 5,907$ ;  $p = 0,0005$ ). Na decídua não foi observada diferença na imunomarcagem do GLUT-3 entre as SHG ( $F = 0,9349$ ;  $p = 0,4505$ ) (Figura 8C e 8D; Tabela 9; Figura 10).

No grupo pré-termo, a expressão do GLUT-3 tanto nas vilosidades coriônicas ( $F = 0,03699$ ;  $p = 0,7750$ ), quanto na decídua ( $H = 2,410$ ;  $p = 0,4917$ ) não houve diferença significativa na imunomarcagem do GLUT-3 entre as SHG (Figura 9C e 9E; Tabela 9; Figura 11).



**Figura 8.** Correlação da intensidade da imunomarcção do GLUT-1 na vilosidade coriônica em relação à idade gestacional nas síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014. Demonstra que a imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas foi diretamente proporcional à progressão da idade gestacional.



**Figura 9.** Intensidade da imunomarcação do GLUT-1 e GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em rela o às síndromes hipertensivas da gesta o nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

**A.** Imunomarca o do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas no grupo a termo foi significativamente maior na PE, PSHC, HC e HG ( $F = 8,113$ ;  $p < 0,0001$ ); enquanto que no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 0,7393$ ;  $p = 0,5336$ ).

**B.** Imunomarca o do GLUT-1 na decídua no grupo a termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 0,9299$ ;  $p = 0,4534$ ); enquanto que no grupo pré-termo foi significativamente menor na PE ( $F = 6,969$ ;  $p = 0,0074$ ).

**C.** Imunomarca o do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas no grupo a termo foi significativamente maior na PSHC e HC ( $F = 5,907$ ;  $p = 0,0005$ ); enquanto que no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 0,3699$ ;  $p = 0,7750$ ).

**D.** Imunomarca o do GLUT-3 na decídua no grupo a termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $F = 0,9349$ ;  $p = 0,4505$ ).

**E.** Imunomarca o do GLUT-3 na decídua no grupo pré-termo não apresentou diferença significativa entre as SHG ( $H = 2,410$ ;  $p = 0,4917$ ).

**Tabela 8.** Intensidade da imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	PE	PSHC	HC	HG	C
	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i> <sup>A</sup>	60,56±8,87 <sup>1</sup>	62,27±8,44 <sup>2</sup>	56,57±8,99 <sup>3</sup>	61,78±9,12 <sup>4</sup>	43,96±10,91 <sup>1,2,3,4</sup>
<i>Decídua</i> <sup>B</sup>	24,29±5,25	27,18±6,99	22,04±91	25,72±8,35	22,51±7,37
<b>Pré-termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i> <sup>C</sup>	55,88±9,02	59,30±9,74	54,55±10,58	58,47±6,82	-
<i>Decídua</i> <sup>D</sup>	25,37±5,94 <sup>5</sup>	21,32±7,83	20,35±2,52	31,79±8,01 <sup>5</sup>	-

<sup>A,1,2,3,4</sup>F = 8,113;  $p < 0,0001$ ; Tukey,  $p < 0,05$ .

<sup>B</sup>F = 0,9299;  $p = 0,4534$ .

<sup>C</sup>F = 0,7393;  $p = 0,5336$ .

PE: pré-eclâmpsia.

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica.

HC: hipertensão crônica.

HG: hipertensão gestacional.

C: controle.

X: média.

DP: desvio padrão.

Fonte: Próprio autor, 2017.

**Tabela 9.** Intensidade da imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua dos grupos a termo e pré-termo nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação avaliadas no HC/UFTM de 2013 a 2014.

Grupos	PE	PSHC	HC	HG	C
	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP	X ± DP
	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)	Med (Min - Max)
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i> <sup>A</sup>	17,40±4,19	21,70±3,48 <sup>1</sup>	22,42±3,82 <sup>2</sup>	19,33±3,11	17,01±3,16 <sup>1,2</sup>
<i>Decídua</i> <sup>B</sup>	30,33±7,29	27,49±4,05	27,09±4,25	29,52±6,07	26,75±6,23
<b>Pré-termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i> <sup>C</sup>	19,38±3,99	19,99±4,38	20,20±3,35	20,89±3,00	-
<i>Decídua</i> <sup>D</sup>	24,94 (18,32 - 40,62)	29,08 (17,18 - 39,50)	25,49 (18,87 - 38,70)	23,77 (17,44 - 38,29)	-

<sup>A,1,2</sup>F = 5,907;  $p = 0,0005$ ; Tukey,  $p < 0,05$ .

<sup>B</sup>F = 0,9349;  $p = 0,4505$ .

<sup>C</sup>F = 0, 0,3699;  $p = 0,7750$ .

<sup>D</sup>H = 2,410;  $p = 0,4917$ .

PE: pré-eclâmpsia.

PSHC: pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica.

HC: hipertensão crônica.

HG: hipertensão gestacional.

C: controle.

X: média.

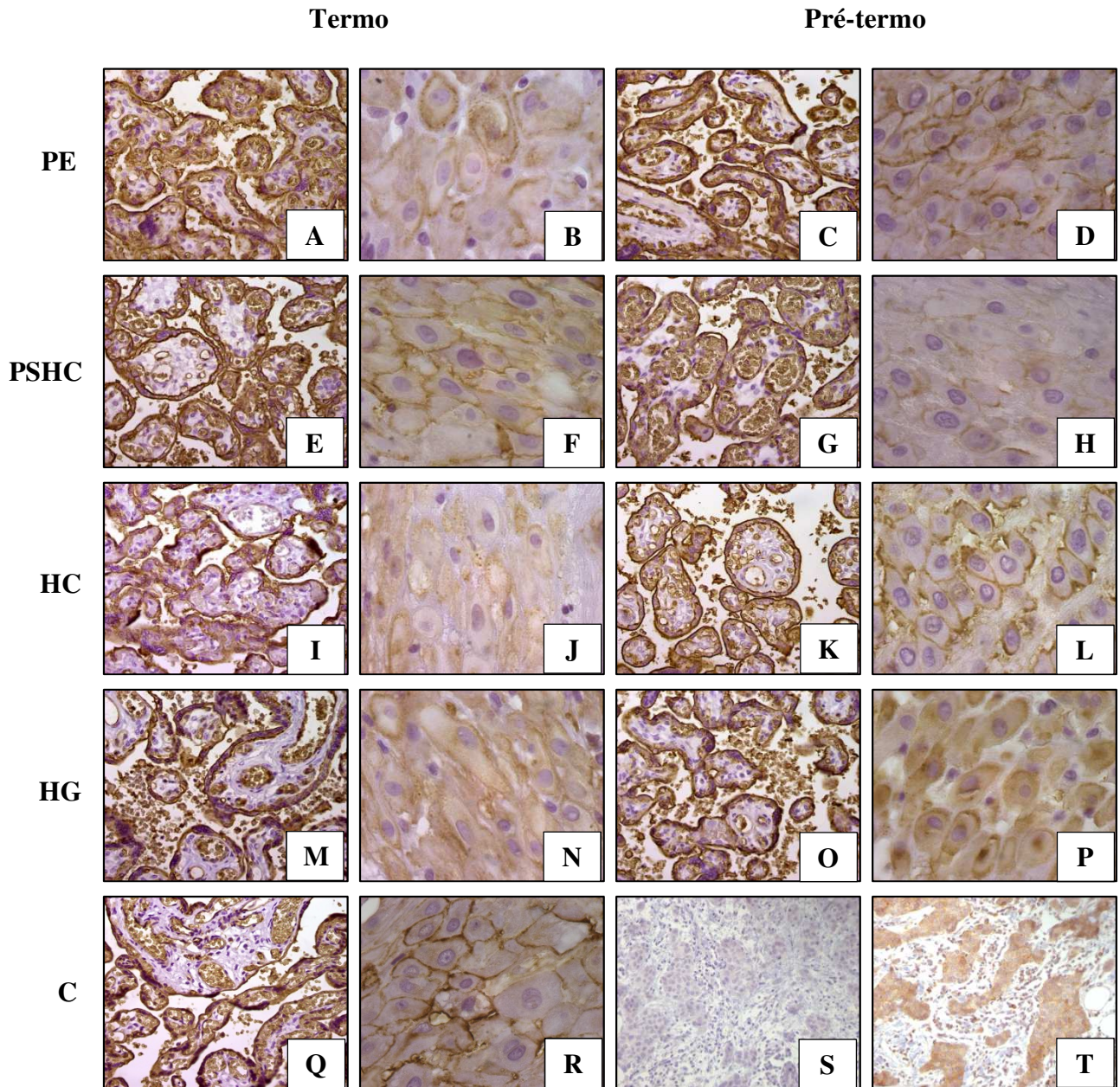
DP: desvio padrão.

Med: mediana.

Min: mínimo.

Max: máximo.

Fonte: Próprio autor, 2017.



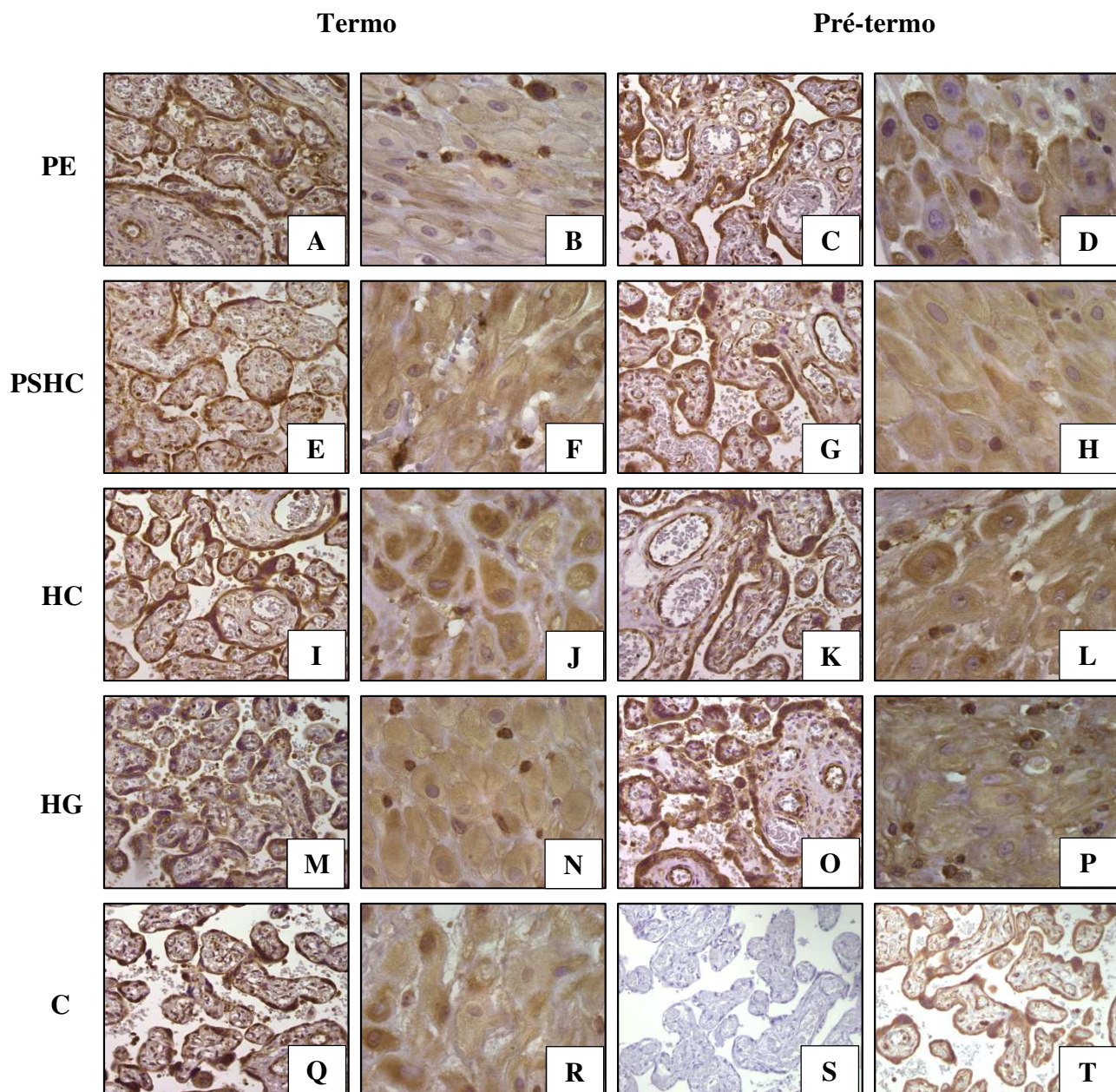
Fonte: Próprio autor, 2017.

Scale bar: 0,4 $\mu$ m.



**Figura 10.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

- A.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo a termo (1.600x);
- B.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com PE do grupo a termo (3.200x);
- C.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo pré-termo (1.600x);
- D.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com PE do grupo pré-termo (3.200x);
- E.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo a termo (1.600x);
- F.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com PSHC do grupo a termo (3.200x);
- G.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo pré-termo (1.600x);
- H.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com PSHC do grupo pré-termo (3.200x);
- I.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo a termo (1.600x);
- J.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com HC do grupo a termo (3.200x);
- K.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo pré-termo (1.600x);
- L.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com HC do grupo pré-termo (3.200x);
- M.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo a termo (1.600x);
- N.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com HG do grupo a termo (3.200x);
- O.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo pré-termo (1.600x);
- P.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso com HG do grupo pré-termo (3.200x);
- Q.** Imunomarcção do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas em um caso controle do grupo a termo (1.600x);
- R.** Imunomarcção do GLUT-1 na decídua em um caso controle do grupo a termo (3.200x);
- S.** Neoplasia de mama, controle negativo (800x);
- T.** Neoplasia de mama, controle positivo (800x).



Fonte: Próprio autor, 2017.

Scale bar: 0,4µm.

**Figura 11.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e na decídua, em relação às síndromes hipertensivas da gestação nas placentas avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

- A.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo a termo (1.600x);
- B.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com PE do grupo a termo (3.200x);
- C.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com PE do grupo pré-termo (1.600x);
- D.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com PE do grupo pré-termo (3.200x);
- E.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo a termo (1.600x);
- F.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com PSHC do grupo a termo (3.200x);
- G.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com PSHC do grupo pré-termo (1.600x);
- H.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com PSHC do grupo pré-termo (3.200x);
- I.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo a termo (1.600x);
- J.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com HC do grupo a termo (3.200x);
- K.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com HC do grupo pré-termo (1.600x);
- L.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com HC do grupo pré-termo (3.200x);
- M.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo a termo (1.600x);
- N.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com HG do grupo a termo (3.200x);
- O.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso com HG do grupo pré-termo (1.600x);
- P.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso com HG do grupo pré-termo (3.200x);
- Q.** Imunomarcção do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas em um caso controle do grupo a termo (1.600x);
- R.** Imunomarcção do GLUT-3 na decídua em um caso controle do grupo a termo (3.200x);
- S.** Placenta, controle negativo (800x);
- T.** Placenta, controle positivo (800x).

**Tabela 10.** Resumo da imunomarcagem do CRH, CRH-R1, CRH-R2, GLUT-1 e GLUT-3 nas placentas de gestantes com síndromes hipertensivas da gestação e controle avaliadas no HC/UFTM de 2012 a 2014.

Grupos	PE	PSHC	HC	HG	C
<b>CRH</b>					
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i>	↑	↑	↑	↑	★
<i>Decídua</i>	↑	↑	↑	↑	★
<b>Pré-termo</b>					
<i>Decídua</i>	↑	↑			
<b>CRH-R1</b>					
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i>		↑	↑	↑	★
<i>Decídua</i>	↓			↑	★
<b>CRH-R2</b>					
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i>				↑	★
<b>GLUT-1</b>					
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i>	↑	↑	↑	↑	★
<b>Pré-termo</b>					
<i>Decídua</i>	✱			↑	
<b>GLUT-3</b>					
<b>Termo</b>					
<i>Vilosidades coriônicas</i>		↑	↑		★

CRH: hormônio liberador da corticotrofina

CRH-R1: receptor do hormônio liberador da corticotrofina tipo 1

CRH-R2: receptor do hormônio liberador da corticotrofina tipo 2

GLUT-1: proteína facilitadora do transporte da glicose-1

GLUT-3: proteína facilitadora do transporte da glicose-3

C: controle

★ Comparação significativa em relação às SHG

✱ Comparação significativa em relação às demais SHG

Fonte: Próprio autor, 2017.

## *Discussão*

## *1. Discussão Parte I:*

### *Materna*

A menor idade materna foi observada nos casos com PE, e a maior nos casos com HC e PSHC. Alguns estudos demonstram média de idade 22-29 anos (BUCHBINDER et al., 2002; JOHNSTON et al., 2016; NAIR; SAVITHA, 2017; SURANYI et al., 2017; VALENT et al., 2015) entre as gestantes com diagnóstico de PE; de 30 anos (VALENT et al., 2015) para as gestantes com PSHC; e de 29-33 anos (CRUZ; GAO; HIBBARD, 2011; SURANYI et al., 2017) para as gestantes com diagnóstico de HC. Esses dados se mostram de acordo com a com as médias de idade encontrada nesta pesquisa.

Em relação à paridade, a maioria das gestantes com PE eram primigestas, enquanto que a maioria das gestantes com diagnóstico de PSHC e HC eram multigestas. Na PE o percentual de primigestas varia entre 41% até 82% (NAIR; SAVITHA, 2017; SURANYI et al., 2017; VALENT et al., 2015); sendo os dados de acordo com os nossos achados.

A ativação de resposta autoimune está relacionada à maior incidência de PE na primeira gestação. O sistema imune materno pode desenvolver tolerância aos aloantígenos paternos após o contato com o esperma e/ou fluido seminal. Deste modo, acredita-se que mulheres que apresentam curto intervalo entre o primeiro coito e a concepção, aquelas que realizaram inseminação artificial através da reprodução assistida, mulheres que utilizam métodos contraceptivos de barreira e múltiparas que apresentaram mudança de parceiro desde a gestação prévia apresentam risco aumentado para desenvolver esta síndrome. Assim, a prolongada exposição ao sêmen é considerada um fator de proteção contra a PE

(CHAIWORAPONGSA et al., 2014); podendo ser uma justificativa para a associação entre PE e a primeira gestação.

Na PSHC o percentual de multiparidade pode alcançar 70% (VALENT et al., 2015); enquanto que na HC estes percentuais podem atingir até 75% (NAKIMULI et al., 2013). Pesquisa relata que múltiparas apresentam risco aumentado para hipertensão arterial com a progressão da idade, assim como, frente a história pregressa de SHG (NAKIMULI et al., 2013); sendo os dados de acordo com os achados deste estudo.

O parto cesáreo foi mais frequente nos casos associados à PE e PSHC, 100% e 92% respectivamente. A literatura aponta alta prevalência da cesariana nas SHG, alcançando percentuais de até 96% na PE (LIU; CHENG; CHANG, 2008; SABINO et al., 2017) e de 80% na PSHC (VALENT et al., 2015), já que a interrupção da gestação mostra-se a única forma de impedir a evolução das complicações fetais e maternas relacionadas à hipertensão (BUCHBINDER et al., 2002; ROBERTS; LAIN, 2002).

Nos casos com HC e HG a frequência do parto cesáreo foi menor. Estudos ressaltam essa tendência, sendo que na HC e HG esse percentual pode variar entre 50% (REZK et al., 2016; YUCE et al., 2015) e 75% (LIU; CHENG; CHANG, 2008), respectivamente. Esse fato pode estar relacionado ao fato de que gestações acompanhadas de HC e HG apresentarem menos complicações fetais, como restrição do crescimento intrauterino e prematuridade (LIU; CHENG; CHANG, 2008; SIBAI, 2002; YUCE et al., 2015). Entretanto, é importante salientar que no Brasil a taxa de partos cesáreos é alta, alcançando a média de 55% no país, sendo quase 85% no serviço de saúde privado e 50% no público (BRASIL, 2016). Assim, esse fator deve ser considerado na maior frequência de cesarianas nos grupos avaliados, inclusive no grupo controle.

Mais de 70% dos casos com SHG utilizaram anti-hipertensivos. Este achado apresenta-se também semelhante ao da literatura, uma vez que no manejo da PE e PSHC a utilização de

anti-hipertensivos orais alcançou 77% (THANGARATINAM et al., 2017) e 75%, respectivamente; sendo que em 25% das gestantes com PSHC foi necessário a associação de outros medicamentos (VALENT et al., 2015). O objetivo dos anti-hipertensivos no tratamento destas desordens é o controle da pressão arterial (ENGLISH; KENNY; MCCARTHY, 2015), a redução de lesão de órgãos-alvo, e a prevenção de alterações cerebrovasculares e coronárias (ACOG, 2013; VALENT et al., 2015).

Destacam-se importantes alterações nos exames laboratoriais nas gestantes acometidas pela PE, como alterações da função renal, hepática, da desidrogenase láctica, albumina e proteínas totais.

Os níveis séricos de creatinina mostram-se aumentados na PE diagnosticada após a 20ª semana de gestação. As concentrações plasmáticas podem alcançar até 0,79 mg/dl (DONG et al., 2017; PERNI et al., 2012; THANGARATINAM et al., 2017), variando entre 0,38 mg/dl a 2,00 mg/dl nesta desordem hipertensiva (DONG et al., 2017; SEOW et al., 2005); nas gestações sem alteração a creatinina apresenta níveis de 0,53 mg/dl (MOLVAREC et al., 2009; SEOW et al., 2005). Assim, a creatinina sérica comporta-se como marcador da taxa de filtração glomerular e da disfunção renal (VYAKARANAM et al., 2015).

Na HG a concentração plasmática de creatinina pode apresentar níveis alterados como observado na PE (CICERO et al., 2015), o qual está de acordo com os nossos achados. A literatura demonstra que elevados níveis pressóricos na HG podem comprometer a função renal, aumentando a taxa de filtração glomerular, a excreção de ácido úrico e creatinina (NOBUMOTO et al., 2017). Assim, infere-se que as alterações morfológicas e estruturais renais presentes na PE podem acometer as gestantes com HG, ou serem fases prévias de um processo que esteja se instalando.

A etiopatogênese da proteinúria na PE está relacionada à menor concentração do fator de crescimento endotelial vascular, e aumento da concentração plasmática do fator solúvel



*fms-like* tirosina quinase-1. Este último bloqueia o fluxo do fator de crescimento endotelial vascular dos podócitos para o endotélio vascular, o qual promove a síntese de endotelina-1 que favorece a lesão dos podócitos e, por fim, a proteinúria. Ressalta-se que o sFtl-1 altera diretamente a estrutura e função das células podocitárias, potencializando a proteinúria na PE (HENAQ; SALEEM, 2013). Deste modo, esses dados podem explicar o maior comprometimento da função renal na PE.

A transaminase oxalacética na PE pode alcançar até 24,5 u/l, variando de 8,7 u/l até 384 u/l (DONG et al., 2017; MOLVAREC et al., 2009), em relação a 19 u/l nas gestações sem alterações (KUMRU et al., 2006; MOLVAREC et al., 2009). Ressaltando-se que no início da gestação a concentração sérica média desta enzima é de aproximadamente 31 u/l (TETTEH et al., 2015). O aumento da transaminase oxalacética estaria relacionado à disfunção endotelial caracterizada pela redução dos níveis de prostaciclina e aumento dos níveis de tromboxano, o qual desencadeia a vasoconstrição dos vasos sanguíneos hepáticos. Logo, o estado de hipóxia favorece a degeneração e necrose dos hepatócitos e, o aumento sérico desta enzima (DACAJ et al., 2016). Nos nossos dados essas alterações foram observadas somente na PE.

Em nosso estudo foi observado aumento dos níveis séricos da desidrogenase láctica na PE, PSHC e HC. A literatura aponta alterações na concentração plasmática da desidrogenase láctica na PE. Na glicogenólise, esta enzima intracelular é responsável pela conversão do ácido pirúvico em ácido láctico. Segundo pesquisa, 84,37% das gestações acompanhadas por PE e 97,03% das gestações que culminaram com eclampsia apresentavam níveis séricos desta enzima >600 u/l; sendo que a maior mortalidade perinatal, baixo peso ao nascer, descolamento prematuro de placenta, retinopatia, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, acidente vascular encefálico e choque foram associados a concentrações de desidrogenase láctica >800 u/l (ANUPAMA; LAXMI; ASTHA, 2016). A hipóxia na PE

aumenta a glicogenólise, a síntese e atividade desta enzima, principalmente no trofoblasto, resultando na maior produção de lactato (ANUPAMA; LAXMI; ASTHA, 2016; KAY; ZHU; TSOI, 2007). Nesta síndrome os níveis séricos podem alcançar até 1.237 u/l (KUMRU et al., 2006); comprovando os achados relatados nesta presente pesquisa.

A PSHC, por constituir uma sobreposição da PE sobre a HC, pode cursar com exacerbação do prejuízo da função celular; justificando a maior desidrogenase láctica associada. A literatura aponta que alterações leves a graves na pressão arterial, podem alterar em até 13% (CANTU et al., 2014) a síntese desta enzima nas SHG; o que justificaria o aumento da concentração no grupo de HC deste estudo.

A proteína total e albumina foram menores na PE. Pesquisas apontam a existência de correlação entre a concentração plasmática de antitrombina III, albumina e proteínas totais não só na PE, mas também na HG. Acredita-se que na sepse e nas síndromes hipertensivas, os níveis de antitrombina III reduzam em decorrência do maior consumo nos processos de coagulação, culminando com aumento de trombina plasmática; menor síntese hepática e aumento da permeabilidade capilar a antitrombina III e a albumina (OGAWA et al., 2014). Portanto, as dosagens de albumina e proteínas totais podem apresentar níveis inferiores a 2,3 g/dl e 5,6 g/dl (DAI et al., 2017; OGAWA et al., 2014; SEOW et al., 2005), respectivamente.

Além disso, salienta-se que na PE a disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de vasodilatação, culmina com maior resistência vascular periférica, declínio do débito cardíaco, deficiente expansão plasmática e aumento da pressão arterial. Assim, a disfunção vasomotora e lesão endotelial também aumentam a permeabilidade vascular, o extravasamento de albumina para o interstício, comprometendo a expansão do volume sanguíneo, favorecendo a hemoconcentração, a hipoalbuminemia e o edema nessas gestantes (DAI et al., 2017). Em nossos dados, estas alterações também foram observadas nos casos com PSHC; demonstrando que essa síndrome apresenta comportamento semelhante ao da PE.

## *Recém-nascidos*

O percentual de nativos foi maior que 90% em todos os grupos desta pesquisa. A literatura aponta resultados semelhantes quando avalia a mortalidade de RNs entre as SHG. Estudo que acompanhou 5.488 partos de gestantes com PE em um hospital universitário da Nigéria encontrou 96,76% de nascidos vivos, sendo que 5% dos óbitos eram prematuros. Assim, conclui-se que o acompanhamento pré-natal e a apropriada data do parto são ferramentas efetivas no aumento da taxa de nativos nesta população (GEORGE; JEREMIAH, 2009).

A idade gestacional nas SHG apresentou média de 35 semanas; sendo que na PE e PSHC a idade gestacional foi menor em relação ao grupo C. Achados semelhantes foram relatados em diferentes estudos (BELFORT et al., 2001; LIU; CHENG; CHANG, 2008; REZK et al., 2016; SURANYI et al., 2017).

Ressalta-se que os partos entre 37 e 39 semanas de gestação nestas desordens hipertensivas são associados ao risco reduzido de morbidade e mortalidade neonatal (HARPER et al., 2016; HUTCHEON et al., 2011; YUCE et al., 2015), uma vez que os óbitos tendem a diminuir com a progressão da idade gestacional (MANUCK et al., 2016). Em contrapartida, pesquisas apontam que a PE favorece o parto prematuro abaixo da 34<sup>a</sup> e da 37<sup>a</sup> semanas, o nascimento de RNs pequenos para a idade gestacional, descolamento prematuro de placenta, admissão em unidades de cuidado intensivo, maior tempo de hospitalização e óbito neonatal (REZK; GAMAL; EMARA, 2015; TUULI et al., 2011).

No Brasil os partos prematuros alcançam a prevalência de 12,3%; sendo que 55,2% destes partos ocorrem na região sudeste, seguida pela região nordeste com 32,3% e sul com 12,5%. Observa-se ainda que 79% dos nascimentos prematuros ocorrem entre a 32<sup>a</sup>-36<sup>a</sup>

semanas, e apenas 7,4% nascem com < 28 semanas de gestação (PASSINI et al., 2014). Logo, esses resultados se mostram em acordo com os apresentados nesta pesquisa.

Também foi observado que na PE os RNs apresentaram menor peso. Segundo estudo que avaliou as modificações na vascularização placentária do segundo ao terceiro trimestre, a média do peso fetal na PE foi de  $2.422\pm 817$ g; mostrando-se significativamente menor ao peso fetal dos RNs de gestantes com diagnóstico de HG que apresentaram média de  $3.236\pm 751$ g (SURANYI et al., 2017). No segundo e terceiro trimestre de gestações acompanhadas por desordens hipertensivas, observa-se menor índice de vascularização e, conseqüente, prejuízo da vascularização placentária, redução do fluxo sanguíneo (SURANYI et al., 2017) e do peso fetal (GEORGE; JEREMIAH, 2009; MITSUI et al., 2016).

Pesquisas também demonstram que a média do peso dos RNs de gestantes com PE e HG é inferior aos das gestantes normotensas (XIONG et al., 2000), podendo esta diferença alcançar até 434,2g na HG, e 547,5g na PE (XIONG et al., 2002).

Cerca de 27% dos casos com SHG foram classificados como pequenos para a idade gestacional. Embora o comprometimento do peso fetal seja uma possível consequência da etiopatogênese das desordens hipertensivas, estudos também relatam a prevalência do peso apropriado para a idade gestacional entre grande parte dos RNs. A literatura aponta que aproximadamente 73% a 80% dos prematuros, e 80% a 83% dos RNs a termo de gestantes com alguma SHG apresentam peso apropriado para a idade gestacional (XIONG; FRASER, 2004), quando comparados aos RNs de gestantes normotensas.

Possivelmente a severidade do quadro hipertensivo, assim como o grau de comprometimento do fluxo placentário poderia explicar estes achados. Observa-se maior incidência de RNs com baixo peso para a idade gestacional nas gestantes com diagnóstico de PE severa e de início precoce, uma vez que a restrição do crescimento intrauterino e maior

resistência do fluxo sanguíneo na artéria uterina são prevalentes neste grupo (MITSUI et al., 2016). Portanto, estes achados estão em acordo aos relatados nesta pesquisa.

O sofrimento fetal, a restrição do crescimento intrauterino e oligoidrâmnio foram as principais intercorrências fetais observadas. É importante ressaltar que nas SHG o sofrimento fetal, a restrição do crescimento intrauterino, oligoidrâmnio e a prematuridade são algumas das graves repercussões que podem acometer os RNs (SHEN et al., 2017; VANEK et al., 2004; YUCE et al., 2015; YUCESOIY et al., 2005). Além disso, pesquisas destacam risco aumentado para suporte de ventilação mecânica, síndrome da angustia respiratória, administração de surfactante, taquipnéia transitória do recém-nascido, enterocolite necrotizante, hemorragia intracraniana, pneumonia, sepse e morte neonatal, principalmente na PE e HC (CRUZ; GAO; HIBBARD, 2011).

O índice de Apgar não apresentou variação no primeiro e quinto minuto nos grupos avaliados. É preciso ressaltar que alterações no índice de Apgar são prevalentes nos casos mais graves das SHG (OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS, 2010; YUCE et al., 2015; YUCESOIY et al., 2005). Os avanços na assistência pré-natal e neonatal, associados à progressão da idade gestacional, contribuem para a redução de complicações obstétricas (MANUCK et al., 2016). Deste modo, estes achados também se mostram em acordo aos relatados neste estudo.

## *Placentas*

As placentas das gestantes com PE e HC apresentaram menor peso no grupo a termo; já no grupo pré-termo a redução do peso foi perceptível na PE. Esses achados mostram-se de acordo com a literatura, uma vez que as placentas de gestantes com desordens hipertensivas

podem apresentar redução do peso e, conseqüentemente, das suas dimensões (PHAD et al., 2015).

Estudo aponta que as placentas de gestações a termo com diagnóstico de PE apresentaram menor peso quando comparadas as placentas de gestações normotensas, sendo a média de peso 398,2g e 425,2g (GIBBINS et al., 2016) respectivamente. A literatura também destaca o comprometimento do peso placentário entre os pré-termos acometidos por esta síndrome (DAHLSTROM et al., 2008; EGBOR et al., 2006). Segundo pesquisas, o peso placentário dos prematuros é menor (DAHLSTROM et al., 2008; EGBOR et al., 2006), alcançando média de 253g comparados aos 386g nas gestações pré-termo sem alterações dos níveis pressóricos (EGBOR et al., 2006).

Assim, as repercussões da PE mostram-se mais severas, uma vez que se observa correlação não só entre a redução do peso placentário e a presença desta desordem hipertensiva, mas também entre o menor peso do RN ao nascer (DAHLSTROM et al., 2008).

A literatura ressalta que as gestações acompanhadas por HC apresentam risco aumentado para redução do peso placentário (MCNAMARA et al., 2014). Com a progressão da gestação nesta síndrome, observa-se o comprometimento da vascularização placentária, caracterizada pelo aumento do índice de vascularização e redução do índice de fluxo em relação a gestações normotensas (ALTORJAY et al., 2017; SURANYI et al., 2017). Assim, esses dados justificam os as diferenças encontradas nos grupos avaliados neste estudo.

A principal alteração microscópica observada foi o aumento das áreas de infarto em todos os grupos com SHG. A placenta acometida pelas síndromes hipertensivas pode apresentar diferentes alterações microscópicas. A literatura enfatiza que a maturação acelerada das vilosidades coriônicas, infarto isquêmico e vasculopatia dos vasos decíduais são significativamente associados às desordens hipertensivas da gestação (PHAD et al., 2015). Na PE, por exemplo, o infarto isquêmico acomete até 80% dos casos; sendo que as áreas

envolvendo  $\geq 5\%$  podem alcançar até 40% das gestações, e as áreas envolvendo  $< 5\%$  até 44% (VINNARS et al., 2011). Essa alteração é associada ao prejuízo no remodelamento das artérias espiraladas pelo trofoblasto extraviloso, o que reduz o fluxo sanguíneo uteroplacentário, favorecendo a isquemia e hipóxia placentária (LOCKWOOD et al., 2011).

Na PSHC, HC e HG o percentual de áreas infartadas pode alcançar valores semelhantes aos observados na PE, principalmente na presença de RCIU (VEERBEEK et al., 2014). Nessas desordens, embora haja maior taxa de vascularização placentária em resposta ao aumento da pressão arterial, a redução do fluxo sanguíneo favorece o aumento de áreas de hipóxia neste órgão (SURANYI et al., 2017).

Em nossos casos o aumento do número de nós sinciciais nas vilosidades coriônicas foi mais frequente na PE, dados de acordo com outros estudos (HEAZELL et al., 2007; SALMANI et al., 2014). Pesquisas apontam maior densidade de nós sinciciais, frequentemente associados ao depósito de fibrina, nas placentas acompanhadas por PE (AKHLAQ; NAGI; YOUSAF, 2012; HEAZELL et al., 2007) e restrição do crescimento intrauterino (HEAZELL et al., 2007), quando comparadas aquelas sem alteração.

Cultura de células placentárias expostas à hipóxia e espécies reativas do oxigênio destaca significativo aumento na formação dos nós sinciciais e alterações ultraestruturais, como redução da espessura da membrana nuclear (HEAZELL et al., 2007). Destaca-se ainda a menor expressão do FasL, concomitante a maior expressão da Bcl-2 nas vilosidades coriônicas de placentas com PE (TOMAS et al., 2011) o que poderia contribuir com a proliferação destas estruturas.

## 2. *Discussão da Parte II:*

### *CRH*

Nesta pesquisa foi observada maior expressão do CRH nas vilosidades coriônicas e na decídua nas gestações com diagnóstico de PE, PSHC, HC, HG nas placentas do grupo a termo. Pesquisa que avaliou os níveis de CRH circulante constatou que entre a 31<sup>a</sup>-35<sup>a</sup> e a 36<sup>a</sup>-38<sup>a</sup> semanas houve aumento na concentração deste hormônio na PE e HG, em relação a gestações normais; sendo que a média de CRH na 29<sup>a</sup>-30<sup>a</sup> semanas equivalente a 43 pmol/l, alcançou 860 pmol/l a termo, um aumento de quase vinte vezes (LAATIKAINEN et al., 1991).

Análise dos fragmentos de 13 placentas a termo com diagnóstico de PE por radioimunoensaio, dos quais oito eram de RNs que apresentaram RCIU e oligodrâmnio, encontrou média de peptídeos de CRH igual a 12.900±4.230 pg/g (variação, 1.380-60.000 pg/g) quando comparados aos 3.130±430 pg/g (variação, 360-9.950 pg/g) nas placentas sem alterações. Quando realizada a correção para quantidade de proteínas no trofoblasto, a diferença permaneceu significativa na PE (1.450±490 pg CRH/mg) em relação as placentas sem alterações (379±23 pg CRH/mg); observações semelhantes foram encontradas no córion e âmnion (GOLAND; CONWELL; JOZAK, 1995).

Outro estudo relata que na HG os níveis de CRH plasmático alcançaram até 9.792 pg/ml, com média de 6.519±536,6 pg/ml quando comparado a gestantes híginas cuja média foi 3.285,4±177,8 pg/ml (variação, 2.145-5.573 pg/ml) (LIAPI et al., 1996); demonstrando que a expressão do CRH pode alcançar até o dobro na HG.

Em relação à maior expressão de CRH observada na PSHC e HC em nossa pesquisa, estudos propõem que nas gestações acompanhadas por alterações como hipóxia, exacerbada

---

*Helmo, F. R. Expressão do CRH e seus receptores, e da GLUT em placentas de gestantes com SHG, 2017.*



resposta inflamatória e estresse intrauterino crônico favoreçam a síntese de CRH placentário (GOLAND; CONWELL; JOZAK, 1995; NEZI; MASTORAKOS; MOUSLECH, 2000).

Em concordância a esses achados, pesquisa realizada com fragmentos de placentas com PE demonstrou imunomarcagem do CRH no trofoblasto extraviloso cerca de 1,8 vezes maior quando comparado às placentas sem alterações. Conseqüentemente, também foi observado aumento da apoptose em até 25% na PE, enquanto que nos fragmentos normais este percentual foi menor que 10%; sendo que a taxa de apoptose manteve-se em até 15% com progressão da IG. Além disso, os macrófagos decíduais apresentaram intensa expressão de Fas ligante super-regulada em até 1,5 vezes pelo aumento da expressão do CRH (PETSAS et al., 2012). Esses relatos mostram-se de acordo com nossos achados. Entretanto, observamos que esse perfil de expressão não é restrito à PE, se estendendo as demais SHG.

No grupo pré-termo, todos os casos apresentaram expressão semelhante do CRH, e esta foi maior apenas na decídua dos casos com PE e PSHC. A literatura também relata que gestantes que sofreram partos pré-termo apresentaram níveis de CRH significativamente maiores, comparado àquelas que sofreram partos a termo. Assim, em partos prematuros a 33ª semana de gestação a concentração de CRH materno era aproximadamente 251 pg/ml, e já nos partos a termo era de aproximadamente 139,6 pg/ml; havendo correlação entre os níveis de CRH e o risco para prematuridade e RCIU (WADHWA et al., 2004), por exemplo. Como a maior expressão foi restrita aos casos com PE e PSHC, acreditamos que a expressão decidual tenha relação com a gravidade clínica da SHG.

Em nosso estudo, todos os grupos apresentaram expressão semelhante do CRH nas vilosidades coriônicas e expressão aumentada na decídua dos casos com PE e PSHC prematuros, demonstrando a presença de modificações globais desse hormônio nas vilosidades coriônicas, e um pouco mais restritas na decídua.

## *CRH-R1 e CRH-R2*

A expressão do CRH-R1 nas vilosidades coriônicas do grupo a termo foi maior nas placentas das gestantes com diagnósticos de PSHC, HC e HG, e menor na PE. Enquanto que na decídua foi maior na HG. Experimentos comparando a distribuição destes receptores na PE apontaram redução da expressão de RNAm do CRH-R1 na placenta (KARTERIS et al., 2003) de gestantes diagnosticadas com esta síndrome, em relação aquelas sem alterações. Logo, a maior síntese do CRH parece inibir a expressão dos receptores, e comprometer a via de sinalização intracelular responsável pela regulação do tônus muscular dos vasos placentários e miométrio durante a gestação. Esse mecanismo parece explicar também a menor expressão do CRH-R2 com o aumento da síntese de CRH nos casos com PSHC.

Segundo dados da literatura, a interação CRH/CRH-R favorece a expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial e posterior síntese de óxido nítrico no endotélio vascular, o qual desencadeia a conversão da guanosina monofosfato cíclica e esta, por sua vez, o relaxamento da musculatura vascular através da aceleração da ligação do cálcio intracelular livre; além de inibir a agregação plaquetária na parede vascular (SELIGMAN et al., 1994).

O prejuízo deste mecanismo é associado à exacerbada resistência vascular e déficit da perfusão fetoplacentária na PE (NEERHOF et al., 2011; SELIGMAN et al., 1994; YALLAMPALLI; GARFIELD, 1993). O comprometimento desta via sinalização mostra-se presente quando fragmentos de placenta humana tratados com CRH apresentaram significativa redução da expressão do RNAm da óxido nítrico sintase endotelial e da guanosina monofosfato cíclica (KARTERIS et al., 2005). Estes dados são compatíveis aos nossos achados, uma vez que os casos com PE apresentaram menor expressão de CRH-R1 e CRH-R2.

Todavia, nas outras SHG observa-se exatamente o inverso. O aumento dos receptores demonstrado nos demais grupos pode indicar uma fase de compensação inicial frente a fatores agressivos menos pronunciados como observado na PSHC, HC e HG, os quais são caracterizados pelo aumento do CRH-R1 e CRH-R2. Entretanto, o agravamento do quadro clínico observado na PE pode desencadear a falência desse mecanismo e, conseqüentemente, a redução da expressão do CRH-R1 e CRH-R2. Mais estudos são necessários para validar esta hipótese. E este parece ser o primeiro a mostrar o comportamento da expressão do CRH-R1 e CRH-R2 em todas as SHG.

Na decídua, o aumento do CRH-R1 apenas na HG colabora para nossa hipótese, já que esses casos são clinicamente mais estáveis e apresentam melhor resposta ao manejo terapêutico que as demais SHG.

Em relação aos pré-termo, a expressão do CRH-R1 e CRH-R2 apresentaram distribuição equivalente à PE. Deste modo, acreditamos que a gravidade das SHG que se relacionou com a prematuridade seja responsável pelo padrão de distribuição semelhante ao observado nos casos com PE.

É importante ressaltar que o CRH-R2 parece apresentar maior variação em relação às alterações estudadas quando analisado nas vilosidades coriônicas, com pouca sensibilidade na decídua. Segundo pesquisa, a expressão do RNAm do CRH-R2 mostra-se menor na decídua, quando comparado as vilosidades coriônicas. O fato da síntese de CRH pelas vilosidades coriônicas ser 1.000 vezes maior em relação à decídua, parece explicar essa variação (SEHRINGER et al., 2004).

## *GLUT-1 e GLUT-3*

Foi observada correlação positiva e significativa entre a expressão do GLUT-1 e o aumento da idade gestacional. Segundo pesquisa, a síntese deste marcador na placenta humana aumenta com a progressão da gestação (TADOKORO et al., 1996). O eficiente transporte de glicose da placenta para o feto é fundamental para o seu desenvolvimento e sobrevivência no útero, uma vez a síntese glicose fetal é insuficiente (GAO et al., 2012).

Nas SHG foi observada maior expressão do GLUT-1 nas vilosidades coriônicas do grupo a termo. Cultura de células de trofoblasto humano (BAUMANN; ZAMUDIO; ILLSLEY, 2007; ESTERMAN et al., 1997; HAYASHI et al., 2004) e de ratas apontou aumento na síntese do RNAm e proteínas do GLUT1 em até 2,7 vezes nas células humanas e até 3,2 vezes, na presença de 5% de oxigênio ou 250µM de cobalto clorídrico (mimetiza os efeitos da hipóxia) (HAYASHI et al., 2004) e associado a maior expressão do fator-1α de transcrição induzível por hipóxia (BAUMANN; ZAMUDIO; ILLSLEY, 2007; HAYASHI et al., 2004). Estes dados estão de acordo com nossos achados, e demonstram ainda que independente da gravidade clínica da SHG existe uma adaptação placentária buscando uma maior expressão de GLUT-1 na tentativa de proteger o crescimento fetal.

Entre os prematuros, a expressão do GLUT-1 foi menor nas SHG de curso crônico e na PE. Na hipóxia crônica, a menor oferta de oxigênio compromete o aporte de glicose para a placenta e o feto, desencadeando alterações graves como a restrição do crescimento intrauterino. Placentas humanas analisadas em condições de alta altitude apresentaram redução de 40% na expressão do GLUT-1 na membrana basal do sinciciotrofoblasto, e menor captação de glicose pelo feto através da placenta em até 60% (ZAMUDIO; BAUMANN; ILLSLEY, 2006; ZAMUDIO et al., 2010). Dessa forma tanto a hipóxia crônica nos casos

com PSHC e HC, como a gravidade demonstrada pela PE influencia na expressão do GLUT-1.

A expressão do GLUT-3 na PSHC e HC, por sua vez, mostra-se aumentada. Pesquisa desenvolvida com placentas humanas de gestações com diagnóstico prévio de restrição do crescimento intrauterino, constatou aumento na síntese de RNAm do GLUT-3, acompanhado por expressão de proteínas específicas deste transportador cerca de 12% maior e imunomarcção quatro vezes mais intensa, quando comparado a placentas sem alterações. Foi verificado também que a maior expressão e ativação nuclear do fator-1 $\alpha$  de transcrição induzível por hipóxia favoreceu significativamente a expressão do GLUT-3 nas vilosidades coriônicas e decídua (JANZEN et al., 2013). Observação semelhante foi relatada em experimentos com células de trofoblasto humano (BAUMANN; ZAMUDIO; ILLSLEY, 2007; ESTERMAN et al., 1997). De acordo com nossos achados, o aumento do GLUT-3 parece apresentar mais relação com a exposição crônica à SHG, como a PSHC e HC.

Assim, estes achados indicam que o grau de hipóxia é importante fator regulador dos GLUTs na placenta durante o desenvolvimento intrauterino; o que pode justificar as diferenças de expressão do GLUT-1 e GLUT-3 na decídua e vilosidades coriônicas nas SHG. Ressalta-se que o tempo de hipóxia pode ser determinante para expressão de GLUT-3, já que nas SHG com características mais arrastadas apresentam maior expressão de GLUT-3, e que este tempo associado à gravidade clínica teriam repercussão conjunta na expressão de GLUT-1.

## *Conclusões*

- *Para o objetivo I – Determinar as características epidemiológicas maternas e dos recém-nascidos, e morfológicas das placentas.*

Conclusão: as gestantes com PE são primigestas e possuem menos de 30 anos; enquanto que nas demais SHG as gestantes são multigestas e possuem mais de 30 anos. Na PE e PSHC o parto cesáreo mostra-se a via de escolha para impedir a evolução das complicações fetais e maternas, e o uso de anti-hipertensivos prevalente nas SHG para o controle da pressão arterial. Na PE observam-se alterações da função renal, hepática, da desidrogenase láctica, albumina e proteínas totais. Nas SHG a maioria dos RNs era nativo e com idade gestacional média de 35 semanas; na PE e PSHC apresentaram as menores idades gestacionais. Nas SHG, quase 30% dos RNs eram pequenos para a idade gestacional, sendo que a PE apresentou o menor peso. O sofrimento fetal, a restrição do crescimento intrauterino e oligoidrâmnio foram as principais intercorrências fetais observadas. As placentas de gestações a termo com PE e HC, e pré-termo com PE apresentaram menor peso. Nas SHG a principal alteração microscópica foi o aumento das áreas de infarto, e aumento do número de nós sinciciais nas vilosidades coriônicas na PE.

- *Para o objetivo II – Comparar a expressão do CRH em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo.*

Conclusão: as SHG apresentaram expressão semelhante do CRH nas vilosidades coriônicas e expressão aumentada na decídua dos casos com PE e PSHC prematuros, demonstrando a presença de modificações globais desse hormônio nas vilosidades coriônicas, e um pouco mais restritas na decídua.

- *Para os objetivos III e IV – Comparar a expressão do CRH-R1 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo. E Comparar a expressão do CRH-R2 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo.*

*Conclusão:* a maior expressão do CRH-R1 e CRH-R2 na PSHC, HC e HG pode indicar uma fase de compensação inicial frente a fatores agressivos menos pronunciados na gestação. Entretanto, o agravamento do quadro clínico observado na PE pode desencadear a falência desse mecanismo e, conseqüentemente, a redução da expressão do CRH-R1 e CRH-R2. Nos prematuros acreditamos que a gravidade das SHG seja responsável pelo padrão de distribuição semelhante ao observado nos casos com PE.

- *Para os objetivos V e VI – Comparar a expressão do GLUT-1 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo. E comparar a expressão do GLUT-3 em relação à idade gestacional, nas vilosidades coriônicas e na decídua entre as SHG nos grupos a termo e pré-termo.*

*Conclusão:* o grau de hipóxia é importante fator regulador dos GLUTs na placenta durante desenvolvimento intrauterino; o que pode justificar as diferenças de expressão do GLUT-1 e GLUT-3 na decídua e vilosidades coriônicas nas SHG. Ressalta-se que o tempo de hipóxia pode ser determinante para expressão de GLUT-3, já que nas SHG com características mais arrastadas apresentam maior expressão de GLUT-3, e que este tempo associado à gravidade clínica teriam repercussão conjunta na expressão de GLUT-1.



## *Conclusão Final*

A ação do CRH e seus receptores na etiopatogênese das SHG não estão totalmente elucidados; assim como, sua influência na expressão dos GLUTs nas placentas acometidas por esta síndrome. Desse modo, outros estudos serão necessários para compreender os mecanismos que regulam a expressão desses marcadores na placenta humana e através de quais vias celulares a maior síntese de CRH é capaz de interferir na placentação.

Os resultados desta pesquisa permitem inferir que alterações na concentração de CRH interferem na expressão do CRH-R1 na PE. Logo, esse hormônio parece apresentar-se como ferramenta diagnóstica promissora na predição da PE, uma vez que a literatura ressalta o aumento dos níveis plasmáticos de CRH nas gestantes acometidas pelas desordens hipertensivas oriundo da maior síntese e secreção placentária.

Considerando que as SHG são a principal causa de morbimortalidade materna e perinatal, e que os kits para a dosagem de fatores angiogênicos e antiangiogênicos apresentam alto custo financeiro nos países em desenvolvimento, esta parece ser uma alternativa de menor custo e mais acessível no controle das graves repercussões clínicas desta síndrome, principalmente da PE.

## *Referências*

ACOG. **Hypertension in pregnancy**. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2013. 100

AKHLAQ, M.; NAGI, A. H.; YOUSAF, A. W. Placental morphology in pre-eclampsia and eclampsia and the likely role of NK cells. **Indian J Pathol Microbiol**, v. 55, n. 1, p. 17-21, Jan-Mar 2012.

ALTORJAY, Á. T. et al. Use of placental vascularization indices and uterine artery peak systolic velocity in early detection of pregnancies complicated by gestational diabetes, chronic or gestational hypertension, and preeclampsia at risk. **Croat Med J** v. 58, n. 2, p. 161-9, 2017.

AMARAL, L. M. et al. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. **Vasc Health Risk Manag**, v. 11, p. 403-15, 2015.

ANUPAMA, D.; LAXMI, M.; ASTHA, J. LDH (Lactate Dehydrogenase): a biochemical marker for the prediction of adverse outcomes in pre-eclampsia and eclampsia. **J Obstet Gynaecol India**, v. 66, n. 1, p. 23-9, 2016.

BARROS, L. F. et al. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. **Placenta**, v. 16, n. 7, p. 623-33, Oct 1995.

BARTON, J. R. et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 184, n. 5, p. 979-83, Apr 2001.

BAUMANN, M. U. et al. Regulation of human trophoblast GLUT1 glucose transporter by insulin-like growth factor I (IGF-I). **PLoS One**, v. 9, n. 8, p. e106037, 2014.

BAUMANN, M. U.; ZAMUDIO, S.; ILLSLEY, N. P. Hypoxic upregulation of glucose transporters in BeWo choriocarcinoma cells is mediated by hypoxia-inducible factor-1. **Am J Physiol Cell Physiol** v. 293, n. 1, p. C477-85, 2007.

BELFORT, M. A. et al. Pregnant women with chronic hypertension and superimposed pre-eclampsia have high cerebral perfusion pressure. **Br J Obstet Gynaecol** v. 108, n. 11, p. 1141-47, 2001.

BRASIL. Saúde da mulher: Ministério lança protocolo com diretrizes para parto cesariana. Portal Saúde, 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22946-ministerio-lanca-protocolo-com-diretrizes-para-parto-cesariana>>. Acesso em: 17 Jul 2017.

BROWN, K. et al. Glucose transporter 3 (GLUT3) protein expression in human placenta across gestation. **Placenta**, v. 32, n. 12, p. 1041-9, Dec 2011.

BUCHBINDER, A. et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 186, n. 1, p. 66-71, 2002.

BURTON, G. J.; YUNG, H. W. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia. **Pregnancy Hypertens**, v. 1, n. 1-2, p. 72-8, Jan 2011.

CANTU, J. et al. Laboratory abnormalities in pregnancy-associated hypertension: frequency and association with pregnancy outcomes. **Obstet Gynecol**, v. 124, n. 5, p. 933-40, Nov 2014.

CERDEIRA, A. S.; KARUMANCHI, S. A. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 11, Nov 01 2012.

CHAIWORAPONGSA, T. et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. **Nat Rev Nephrol**, v. 10, n. 8, p. 466-80, Aug 2014.

CHAPPELL, L. C. et al. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 1002-9, Apr 2008.

CICERO, A. F. et al. Independent Determinants of Maternal and Fetal Outcomes in a Sample of Pregnant Outpatients With Normal Blood Pressure, Chronic Hypertension, Gestational Hypertension, and Preeclampsia. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 17, n. 10, p. 777-82, Oct 2015.

CINDROVA-DAVIES, T. et al. Nuclear factor-kappa B, p38, and stress-activated protein kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathways regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative stress: effects of antioxidant vitamins. **Am J Pathol**, v. 170, n. 5, p. 1511-20, May 2007.

CRUZ, M. O.; GAO, W.; HIBBARD, J. U. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. **Am J Obstet Gynecol**, v. 205, n. 3, p. 260.e1-9, 2011.

DACAJ, R. et al. Elevated Liver Enzymes in Cases of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. **Med Arch**, v. 70, n. 1, p. 44-7, Feb 2016.

DAHLSTROM, B. et al. Placenta weight in pre-eclampsia. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 87, n. 6, p. 608-11, 2008.

DAI, D. M. et al. Hematocrit and plasma albumin levels difference may be a potential biomarker to discriminate preeclampsia and eclampsia in patients with hypertensive disorders of pregnancy. **Clin Chim Acta**, v. 464, p. 218-22, 2017.

DONG, X. et al. Proteinuria in preeclampsia: not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. **Pregnancy Hypertens**, v. 8, p. 60-64, 2017.

EGBOR, M. et al. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. **BJOG**, v. 113, n. 5, p. 580-9, 2006.

EILAND, E.; NZERUE, C.; FAULKNER, M. Preeclampsia 2012. **J Pregnancy**, v. 2012, p. 586578, 2012.

ENGLISH, F. A.; KENNY, L. C.; MCCARTHY, F. P. Risk factors and effective management of preeclampsia. **Integr Blood Press Control**, v. 8, p. 7-12, 2015.

ESTERMAN, A. et al. The effect of hypoxia on human trophoblast in culture: morphology, glucose transport and metabolism. **Placenta**, v. 18, n. 2-3, p. 129-36, Mar-Apr 1997.

FADALTI, M. et al. Placental corticotropin-releasing factor. An update. **Ann N Y Acad Sci**, v. 900, p. 89-94, 2000.

GAO, L. et al. Differential regulation of glucose transporters mediated by CRH receptor type 1 and type 2 in human placental trophoblasts. **Endocrinology**, v. 153, n. 3, p. 1464-71, Mar 2012.

GAROVIC, V. D. The role of angiogenic factors in the prediction and diagnosis of preeclampsia superimposed on chronic hypertension. **Hypertension**, v. 59, n. 3, p. 555-7, Mar 2012.

GEORGE, I. O.; JEREMIAH, I. Perinatal outcome of babies delivered to eclamptic mothers: a prospective study from a nigerian tertiary hospital. **Int J Biomed Sci**, v. 5, n. 4, p. 390-4, Dec 2009.

GIBBINS, K. J. et al. Stillbirth, hypertensive disorders of pregnancy, and placental pathology. **Placenta**, v. 43, p. 61-8, Jul 2016.

GOLAND, R. S.; CONWELL, I. M.; JOZAK, S. The effect of pre-eclampsia on human placental corticotrophin-releasing hormone content and processing. **Placenta**, v. 16, n. 4, p. 375-82, Jun 1995.

GUPTA, S.; AGARWAL, A.; SHARMA, R. K. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. **Obstet Gynecol Surv**, v. 60, n. 12, p. 807-16, Dec 2005.

HAHN, T. et al. Placental glucose transporter expression is regulated by glucocorticoids. **J Clin Endocrinol Metab** v. 84, n. 4, p. 1445-52, 1999.

HARPER, L. M. et al. Gestational Age of Delivery in Pregnancies Complicated by Chronic Hypertension. **Obstet Gynecol**, v. 127, n. 6, p. 1101-9, Jun 2016.

HAYASHI, M. et al. Induction of glucose transporter 1 expression through hypoxia-inducible factor 1alpha under hypoxic conditions in trophoblast-derived cells. **J Endocrinol** v. 183, n. 1, p. 145-54, 2004.

HEAZELL, A. E. et al. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. **Placenta**, v. Suppl A, p. S33-40, 2007.

HELMO, F. R. et al. Morphological and inflammatory changes in the skin of autopsied fetuses according to the type of stress. **Pathol Res Pract**, v. 211, n. 11, p. 858-64, Nov 2015.

HENAO, D. E.; SALEEM, M. A. Proteinuria in preeclampsia from a podocyte injury perspective. **Curr Hypertens Rep**, v. 15, n. 6, p. 600-5, Dec 2013.

HOBEL, C. J. et al. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. **Am J Obstet Gynecol** v. 180, n. 1 Pt 3, p. S257-63, 1999.

HUTCHEON, J. A.; LISONKOVA, S.; JOSEPH, K. S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 25, n. 4, p. 391-403, Aug 2011.

HUTCHEON, J. A. et al. Optimal timing of delivery in pregnancies with pre-existing hypertension. **BJOG**, v. 118, n. 1, p. 49-54, Jan 2011.

HWANG, J. W. et al. The risk factors that predict chronic hypertension after delivery in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 42, p. e1747, 2015.

JANSSON, T.; WENNERGREN, M.; ILLSLEY, N. P. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 77, n. 6, p. 1554-62, Dec 1993.

JANZEN, C. et al. Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. **Placenta** v. 34, n. 11, p. 1072-8, 2013.

JARDIM, L. L. et al. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? **Clin Chim Acta** v. 447, p. 34-8, 2015.

JOHNSTON, R. C. et al. Assessing progression from mild to severe preeclampsia in expectantly managed preterm parturients. **Pregnancy Hypertens**, v. 6, n. 4, p. 340-343, Oct 2016.

KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. **Rev Bras Hipertens**, v. 4, n. 3, p. 139-44, 1997.

KALANTARIDOU, S. N. et al. Reproductive corticotropin releasing hormone, implantation, and fetal immunotolerance. **Crit Rev Clin Lab Sci**, v. 44, n. 5-6, p. 461-81, 2007.

KARTERIS, E. et al. Reduced expression of corticotropin-releasing hormone receptor type-1 alpha in human preeclamptic and growth-restricted placentas. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 1, p. 363-70, Jan 2003.

KARTERIS, E. et al. The role of corticotropin-releasing hormone receptors in placenta and fetal membranes during human pregnancy. **Mol Genet Metab**, v. 72, n. 4, p. 287-96, Apr 2001.

KARTERIS, E. et al. Preeclampsia is associated with impaired regulation of the placental nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway by corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-related peptides. **J Clin Endocrinol Metab** v. 90, n. 6, p. 3680-7, 2005.

KAY, H. H.; ZHU, S.; TSOI, S. Hypoxia and lactate production in trophoblast cells. **Placenta**, v. 28, n. 8-9, p. 854-60, Aug-Sep 2007.

KHAN, H. et al. Quantitative expression and immunohistochemical detection of glucose transporters, GLUT1 and GLUT3 in the rabbit placenta during successful pregnancy. **J Vet Med Sci**, v. 73, n. 9, p. 1177-83, Sep 2011.

KHAN, K. S. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. **Lancet**, v. 367, n. 9516, p. 1066-74, Apr 01 2006.

KING, B. R.; SMITH, R.; NICHOLSON, R. C. The regulation of human corticotrophin-releasing hormone gene expression in the placenta. **Peptides**, v. 22, n. 5, p. 795-801, May 2001.

KUMRU, S. et al. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 124, n. 2, p. 164-7, Feb 01 2006.

LAATIKAINEN, T. et al. Corticotropin-releasing hormone in maternal and cord plasma in pre-eclampsia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 39, n. 1, p. 19-24, Mar 21 1991.

LECARPENTIER, E. et al. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. **PLoS One** v. 8, n. 5, p. e62140, 2013.

LEEMAN, L.; FONTAINE, P. Hypertensive disorders of pregnancy. **Am Fam Physician**, v. 78, n. 1, p. 93-100, Jul 01 2008.

LEONCE, J. et al. Glucose production in the human placenta. **Placenta**, v. 27 Suppl A, p. S103-8, Apr 2006.

LIAPI, C. A. et al. Corticotropin-releasing-hormone levels in pregnancy-induced hypertension. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 68, n. 1-2, p. 109-14, Sep 1996.

LIU, C. M.; CHENG, P. J.; CHANG, S. D. Maternal complications and perinatal outcomes associated with gestational hypertension and severe preeclampsia in Taiwanese women. **J Formos Med Assoc**, v. 107, n. 2, p. 129-38, Feb 2008.

LIU, Z.; AFINK, G. B.; DIJKE, P. T. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin are elevated circulating anti-angiogenic factors in pre-eclampsia. **Pregnancy Hypertens**, v. 2, n. 4, p. 358-67, Oct 2012.

LO, J. O.; MISSION, J. F.; CAUGHEY, A. B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 25, n. 2, p. 124-32, Apr 2013.

LOCKWOOD, C. J. et al. Decidual hemostasis, inflammation, and angiogenesis in pre-eclampsia. **Semin Thromb Hemost**, v. 37, n. 2, p. 158-64, Mar 2011.

LÜSCHER, B. P. et al. Placental glucose transporter (GLUT)-1 is down-regulated in preeclampsia. **Placenta**, v. 55, p. 94-99, 2017.



MANUCK, T. A. et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. **Am J Obstet Gynecol**, v. 215, n. 1, p. 103 e1-103 e14, Jul 2016.

MASTORAKOS, G.; ILIAS, I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. **Ann N Y Acad Sci**, v. 997, p. 136-49, Nov 2003.

MAYNARD, S. E.; KARUMANCHI, S. A. Angiogenic factors and preeclampsia. **Semin Nephrol**, v. 31, n. 1, p. 33-46, Jan 2011.

MAYOR-LYNN, K. et al. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor. **Reprod Sci**, v. 18, n. 1, p. 46-56, Jan 2011.

MCMANARA, H. et al. Risk factors for high and low placental weight. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 28, n. 2, p. 97-105, Mar 2014.

MITSUI, T. et al. Differences in uterine artery blood flow and fetal growth between the early and late onset of pregnancy-induced hypertension. **J Med Ultrason** v. 43, n. 4, p. 509-17, 2016.

MOLVAREC, A. et al. Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in preeclampsia. **Cell Stress Chaperones**, v. 14, n. 2, p. 151-9, Mar 2009.

MUSTAFA, R. et al. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. **J Pregnancy**, v. 2012, p. 105918, 2012.

NAIR, A.; SAVITHA, C. Estimation of serum uric acid as an indicator of severity of preeclampsia and perinatal outcome. **J Obstet Gynaecol India**, v. 67, n. 2, p. 109-18, 2017.

NAKIMULI, A. et al. Hypertension persisting after pre-eclampsia: a prospective cohort study at Mulago Hospital, Uganda. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e85273, 2013.

NEERHOF, M. G. et al. Pathophysiology of chronic nitric oxide synthase inhibition-induced fetal growth restriction in the rat. **Hypertens Pregnancy**, v. 30, n. 1, p. 28-36, 2011.

NEZI, M.; MASTORAKOS, G.; MOUSLECH, Z. Corticotropin Releasing Hormone And The Immune/Inflammatory Response. In: DE GROOT, L. J.; CHROUSOS, G., et al (Ed.). **Endotext**. South Dartmouth (MA), 2000.

NG, E. K. O. et al. The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. **Clin Chem**, v. 9 n. 5, p. 727-31, 2003.

NOBUMOTO, E. et al. Comparison of kidney function between gestational hypertension and preeclampsia. **Acta Med Okayama**, v. 71, n. 2, p. 161-9, 2017.

OGAWA, M. et al. Plasma antithrombin levels correlate with albumin and total protein in gestational hypertension and preeclampsia. **Pregnancy Hypertens**, v. 4, n. 2, p. 174-7, Apr 2014.

OLIVEIRA, L. G.; KARUMANCHI, A.; SASS, N. Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 32, n. 12, p. 611-16, 2010.

PALEI, A. C. et al. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 208, n. 3, p. 224-33, Jul 2013.

PASSINI, R., JR. et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e109069, 2014.

PERNI, U. et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. **Hypertension**, v. 59, n. 3, p. 740-6, Mar 2012.

PETSAS, G. et al. Aberrant expression of corticotropin-releasing hormone in pre-eclampsia induces expression of FasL in maternal macrophages and extravillous trophoblast apoptosis. **Mol Hum Reprod**, v. 18, n. 11, p. 535-45, Nov 2012.

PHAD, N. et al. The effect of pregnancy-induced hypertensive disorders on placental growth along short and long axes and neonatal outcomes. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 55, n. 3, p. 239-44, Jun 2015.

POWERS, R. W. et al. Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. **PLoS One** v. 5, n. 10, p. e13263, 2010.

PRATT, A. et al. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia. **Angiogenesis** v. 18 n. 2, p. 115-23, 2015.

REDMAN, C. W.; SARGENT, I. L. Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia. **J Reprod Immunol**, v. 76, n. 1-2, p. 61-7, Dec 2007.

REDMAN, C. W. G.; ROBERTS, J. M. Management of pre-eclampsia. **Lancet** v. 341, n. 8858, p. 1451-4, 1993.

REZK, M. et al. Maternal and fetal morbidity following discontinuation of antihypertensive drugs in mild to moderate chronic hypertension: A 4-year observational study. **Pregnancy Hypertens**, v. 6, n. 4, p. 291-294, Oct 2016.

REZK, M.; GAMAL, A.; EMARA, M. Maternal and fetal outcome in de novo preeclampsia in comparison to superimposed preeclampsia: a two-year observational study. **Hypertens Pregnancy**, v. 34, n. 2, p. 137-44, May 2015.

RILEY, S. C.; CHALLIS, J. R. Corticotrophin-releasing hormone production by the placenta and fetal membranes. **Placenta**, v. 12, n. 2, p. 105-19, Mar-Apr 1991.

ROBERTS, J. M.; LAIN, K. Y. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. **Placenta**, v. 23, n. 5, p. 359-72, 2002.

ROBERTS, J. M.; REDMAN, C. W. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. **Lancet** v. 341, n. 8858, p. 1447-51, 1993.

SABINO, A. T. et al. High blood pressure during pregnancy is not a protective factor for preterm infants with very low birth weight. A case-control study. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 39, n. 4, p. 155-61, 2017.

SALMANI, D. et al. Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension. **J Nat Sci Biol Med**, v. 5, n. 2, p. 352-5, Jul 2014.

SATTAR, N.; GREER, I. A. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? **BMJ**, v. 325, n. 7356, p. 157-60, Jul 20 2002.

SEHRINGER, B. et al. mRNA expression profiles for corticotrophin-releasing hormone, urocortin, CRH-binding protein and CRH receptors in human term gestational tissues determined by real-time quantitative RT-PCR. **J Mol Endocrinol**, v. 32, n. 2, p. 339-48, Apr 2004.

SELIGMAN, S. P. et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 171, n. 4, p. 944-8, Oct 1994.

SEOW, K. M. et al. The correlation between renal function and systolic or diastolic blood pressure in severe preeclamptic women. **Hypertens Pregnancy** v. 24, n. 3, p. 247-57, 2005.

SHEN, M. et al. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0175914, 2017.

SHIBASAKI, T. et al. Corticotropin-releasing factor-like activity in human placental extracts. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 55, n. 2, p. 384-6, Aug 1982.

SHIN, B. C. et al. Glucose transporter GLUT3 in the rat placental barrier: a possible machinery for the transplacental transfer of glucose. **Endocrinology**, v. 138, n. 9, p. 3997-4004, Sep 1997.

SIBAI, B. M. Chronic hypertension in pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 100, n. 2, p. 369-77, Aug 2002.

SIBAI, B. M. et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **N Engl J Med** v. 339, n. 10, p. 667-71, 1998

SILASI, M. et al. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 37, n. 2, p. 239-53, Jun 2010.

SIRCAR, M.; THADHANI, R.; KARUMANCHI, S. A. Pathogenesis of preeclampsia. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 24, n. 2, p. 131-8, Mar 2015.

SLOMINSKI, A. T. et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a "skin stress response system?". **Ann N Y Acad Sci** v. 885, p. 287-311, 1999.

SONG, J.; LI, Y.; AN, R. F. Identification of Early-Onset Preeclampsia-Related Genes and MicroRNAs by Bioinformatics Approaches. **Reprod Sci**, v. 22, n. 8, p. 954-63, Aug 2015.

STEEGERS, E. A. P. et al. Pre-eclampsia. **Lancet** v. 376, p. 631-44, 2010.

SURANYI, A. et al. Evaluation of placental vascularization by three-dimensional ultrasound examination in second and third trimester of pregnancies complicated by chronic hypertension, gestational hypertension or pre-eclampsia. **Pregnancy Hypertens**, v. 8, p. 51-59, Apr 2017.

TADOKORO, C. et al. Localization of human placental glucose transporter 1 during pregnancy. An immunohistochemical study. **Histol Histopathol**, v. 11, n. 3, p. 673-81, Jul 1996.

TETTEH, P. W. et al. Assessment of oxidative stress in early and late onset pre-eclampsia among Ghanaian women. **J West Afr Coll Surg** v. 5, n. 1, p. 42-58, 2015.

THANGARATINAM, S. et al. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. **BMC Med**, v. 15, n. 1, p. 68, Mar 30 2017.

THOMSON, M. The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. **J Physiol Biochem**, v. 69, n. 3, p. 559-73, Sep 2013.

TOMAS, S. Z. et al. Trophoblast apoptosis in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia. **Gynecol Obstet Invest**, v. 71, n. 4, p. 250-5, 2011.

TUULI, M. G. et al. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ? **Am J Obstet Gynecol**, v. 204, n. 6, p. 508.e1-7, 2011.

UFTM. **Manual para apresentação de trabalhos acadêmicos baseado nas normas de documentação da ABNT 2**.Uberaba: Biblioteca Central - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2013. 110 p

VALENT, A. M. et al. Expectant management of mild preeclampsia versus superimposed preeclampsia up to 37 weeks. **Am J Obstet Gynecol**, v. 212, n. 4, p. 515 e1-8, Apr 2015.

VANEK, M. et al. Chronic hypertension and the risk for adverse pregnancy outcome after superimposed pre-eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 86, n. 1, p. 7-11, Jul 2004.

VEERBEEK, J. H. et al. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension. **Placenta**, v. 35, n. 9, p. 696-701, Sep 2014.

VILLAR, J. et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? **Am J Obstet Gynecol**, v. 194, n. 4, p. 921-31, Apr 2006.

VINNARS, M. T. et al. The severity of clinical manifestations in preeclampsia correlates with the amount of placental infarction. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 90, n. 1, p. 19-25, Jan 2011.

VYAKARANAM, S. et al. Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy. **Int J Med Sci Public Health**, v. 4, n. 10, p. 1424-1428, 2015.

WADHWA, P. D. et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. **Am J Obstet Gynecol**, v. 191, n. 4, p. 1063-9, Oct 2004.

WAKAHASHI, S. et al. Effects of corticotropin-releasing hormone and stresscopin on vascular endothelial growth factor mRNA expression in cultured early human extravillous trophoblasts. **Endocrine**, v. 33, n. 2, p. 144-51, Apr 2008.

WARREN, W. B.; SILVERMAN, A. J. Cellular localization of corticotrophin releasing hormone in the human placenta, fetal membranes and decidua. **Placenta**, v. 16, n. 2, p. 147-56, Mar 1995.

WHO. Preterm birth. 2017. Disponível em: < [http://www.who.int/topics/preterm\\_birth/en/](http://www.who.int/topics/preterm_birth/en/) >. Acesso em: 29 Jul.

XIONG, X. et al. Association of preeclampsia with high birth weight for age. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, n. 1, p. 148-55, Jul 2000.

XIONG, X. et al. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. **Am J Epidemiol**, v. 155, n. 3, p. 203-9, Feb 01 2002.

XIONG, X.; FRASER, W. D. Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 18, n. 3, p. 186-91, May 2004.

YALLAMPALLI, C.; GARFIELD, R. E. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol** v. 169, n. 5, p. 1316-20, 1993.

YOU, X. et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates estrogen biosynthesis in cultured human placental trophoblasts. **Biol Reprod**, v. 74, n. 6, p. 1067-72, Jun 2006.

YUCE, T. et al. Effect of the timing of delivery on perinatal outcomes at gestational hypertension. **Interv Med Appl Sci** v. 7, n. 2, p. 59-62, 2015.

YUCESOY, G. et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. **Arch Gynecol Obstet**, v. 273, n. 1, p. 43-9, Nov 2005.

ZAMUDIO, S.; BAUMANN, M. U.; ILLSLEY, N. P. Effects of chronic hypoxia in vivo on the expression of human placental glucose transporters. **Placenta**, v. 27, n. 1, p. 49-55, Jan 2006.

ZAMUDIO, S. et al. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. **PLoS One**, v. 5, n. 1, p. e8551, Jan 01 2010.

## *Anexos*



## Anexo A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
TRIÂNGULO MINEIRO - MG



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Expressão do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e seus receptores, e da proteína facilitadora do transporte da glicose (GLUT) em placentas de gestantes com síndromes hipertensivas

**Pesquisador:** Rosana Rosa Miranda Corrêa

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 26163914.4.0000.5154

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal do Triângulo Mineiro

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 645.981

**Data da Relatoria:** 16/05/2014

#### Apresentação do Projeto:

Serão estudadas retrospectivamente as placentas de partos realizados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), coletadas e encaminhadas à Disciplina de Patologia Geral para análise anatomopatológica durante os anos de 2000 a 2014. Logo, espera-se alcançar um número aproximado de 100 casos no período avaliado.

Uma das principais consequências da hipertensão durante a gestação é a redução do fluxo uteroplacentário. A baixa perfusão sanguínea pode ser responsável pela origem de várias lesões placentárias e pelo déficit de crescimento fetal. A literatura relata a maior expressão do CRH placentário nas gestações frente a quadros infecciosos, RCIU, hipertensão gestacional, PE, ruptura prematura de membranas e insuficiência da vascular fetoplacentária. Deste modo, a maior concentração de CRH placentário comporta-se como um biomarcador das hipertensões gestacionais.

#### Objetivo da Pesquisa:

- I. Caracterização clínico-epidemiológica dos diferentes tipos de síndromes hipertensivas da gestação;
- II. Quantificar a imunomarcagem do CRH nas placentas de gestantes com diferentes tipos de síndromes hipertensivas da gestação;

Endereço: Rua Frei Paulino, 30 - Centro Educ. e Adm. UFTM  
 Bairro: 2º andar - Sala H CEP: 38.025-100  
 UF: MG Município: Uberaba  
 Telefone: (34)3315-8854 Fax: (34)3315-8854 E-mail: cep@cepqg.uftm.edu.br

Contribuição do Parecer: 645.961

III. Quantificar a imunomarcagem dos receptores, CRH-R1 e CRH-R2, nas placentas de gestantes com diferentes tipos de síndromes hipertensivas da gestação;

IV. Quantificar a imunomarcagem da proteína facilitadora do transporte de glicose, GLUT1 e GLUT3, nas placentas de gestantes com diferentes tipos de síndromes hipertensivas da gestação;

V. Correlacionar as principais alterações macroscópicas e microscópicas nas placentas de gestantes com diferentes tipos de síndromes hipertensivas da gestação, com a expressão do CRH e seus receptores, CRH-R1 e CRH-R2, e a proteína facilitadora do transporte de glicose GLUT1 e GLUT3.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como se trata de pesquisa em material rotineiramente enviado para o exame anatomopatológico, o único risco é o de perda de confidencialidade. No entanto, como medida preventiva, os casos estudados serão identificados por letras e números. Dessa forma, este risco será minimizado, e será praticamente nulo diante do benefício esperado de compreender a relação entre as intercorrências materno-fetais e os achados anatomopatológicos placentários.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa espera demonstrar as diferenças na expressão do CRH, bem como a expressão dos receptores CRH-R1 e CRH-R2, e da proteína facilitadora do transporte de glicose GLUT1 e GLUT3 em placentas de pacientes com diferentes tipos de síndromes hipertensivas da gestação. Dessa forma, os resultados obtidos podem melhorar a acurácia diagnóstica nos exames de placenta, bem como demonstrar a mudança de expressão de fatores protetores na placenta, responsáveis pelas variações das lesões observadas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**  
termos apresentados


**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**  
pesquisador corrigiu o projeto de acordo.

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**  
Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**  
O colegiado acatou o parecer do relator.

Endereço: Rua Frei Paulino, 30 - Centro Educ. e Adm. UFTM  
Bairro: 2º andar - Sala H CEP: 38.025-100  
UF: MG Município: Uberaba  
Telefone: (34)3319-5054 Fax: (34)3319-5054 E-mail: cco@psecep.uftm.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - MG 

Continuação do Processo: 045.001

UBERABA, 13 de Maio de 2014

---

Assinado por:  
ANA PALMIRA SOARES DOS SANTOS  
(Coordenador)

Endereço: Rua Frei Paulino, 30 - Centro Educ. e Adm. UFTM  
Bairro: 2º andar - Sala 11 CEP: 38.025-180  
UF: MG Município: UBERABA  
Telefone: (34)3315-5054 Fax: (34)3315-5054 E-mail: oec@propp.uftm.edu.br

Página 02 de 02

*Anexo B***Síndromes Hipertensivas da Gestação (SHG)**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade (anos): \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_  
 RG: \_\_\_\_\_ Biópsia: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
 Tabagismo (sim/não): \_\_\_\_\_ Nº cigarros/dia: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico materno (hipertensão/não): \_\_\_\_\_  
 Classificação SHG (HAC/PE/PSHC/HAG/Não hipertensa)\*: \_\_\_\_\_  
 PA (última aferição antes do parto): \_\_\_\_\_

**Exames laboratoriais (rotina para hipertensão)**      Data do exame: \_\_\_\_\_

Sorologias (negativa/positiva): \_\_\_\_\_  
 Ácido úrico (mg/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: Mulher: <5,7 mg/dl)  
 Uréia (mg/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: Adulto <65 anos: <50 mg/dl)  
 Creatinina (mg/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: 0,4 a 1,4 mg/dl)  
 Transaminase Oxalacética [TGO] (u/l): \_\_\_\_\_ (Referência: Mulher: até 32 u/l)  
 Transaminase Pirúvica [TGP] (u/l): \_\_\_\_\_ (Referência: Mulher: até 33 u/l)  
 Desidrogenase Láctica [DHL] (u/l): \_\_\_\_\_ (Referência: 135 a 225 u/l)  
 Proteinúria 24 horas (mg/vol 24h): \_\_\_\_\_ (Referência: até 150 mg/vol 24h)  
 Proteínas totais (g/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: Adulto: 6,3 a 8,3 g/dl)  
 Albumina (g/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: Adulto: 3,5 a 5,0 g/dl)  
 Globulina (g/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: 1,4 a 3,2 g/dl)  
 Relação: \_\_\_\_\_ (Relação albumina/globulina)  
 Plaquetas (mm<sup>3</sup>): \_\_\_\_\_ (Referência: 150.000 a 400.000/mm<sup>3</sup>)  
 Bilirrubina Direta (mg/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: até 0,4 mg/dl)  
 Bilirrubina Indireta (mg/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: até 0,8 mg/dl)  
 Bilirrubina Total (mg/dl): \_\_\_\_\_ (Referência: até 1,2 mg/dl)

Observações:

Paridade (primigesta/multigesta): \_\_\_\_\_ G\_\_P\_\_ (C\_\_N\_\_) A\_\_ Parto (N/C): \_\_\_\_\_  
 Medicamentos (sim/não): \_\_\_\_\_ Quais: \_\_\_\_\_  
 Outros diagnósticos/observações: \_\_\_\_\_

Sexo RN (M/F): \_\_\_\_\_ Nativo (sim/não): \_\_\_\_\_ FIG (GIG/PIG/AIG): \_\_\_\_\_  
 IG (semanas): \_\_\_\_\_ Termo (sim/não): \_\_\_\_\_ Peso RN: \_\_\_\_\_  
 Gemelaridade (sim/não): \_\_\_\_\_ Apgar 1': \_\_\_\_\_ Apgar 5': \_\_\_\_\_  
 Oligoidrâmnio (sim/não): \_\_\_\_\_  
 Intercorrências fetais: \_\_\_\_\_

**Exame Placenta**(1) Macroscopia:

Inserção do cordão umbilical:

Comprimento do cordão umbilical:

Número de giros do cordão umbilical:

Índice de torção do cordão: (Referência: 0,2; Hipergiria &gt; 0,29; Hipogiria &lt; 0,11)

Cor do cordão:

Número de vasos do cordão:

Inserção das membranas placentárias:

Distância do local de ruptura das membranas para a margem:

Cor das membranas:

Peso da placenta (sem cordão e membranas):

Peso placenta no percentil: para IG de

Razão do peso fetal/peso placenta: (percentil )

Diâmetro do disco placentário (cm): Espessura (cm):

(2) Microscopia: