Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2015;36(2):181-188
ISSN 1808-4532

Alterações metabólicas e inflamatórias na gestação

Josilaine Tonin Ribas[1]; Caroline Belló[1]; Carmen Antonia Sanches Ito[1]; Julio Cesar Mine[1]; José Carlos Rebuglio Vellosa[1,*]

[1]Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Ponta Grossa-PR, Brasil.

RESUMO

Em gestantes, ocorrem alterações hormonais, metabólicas e hematológicas, fisiologicamente importantes. As alterações metabólicas observadas estão associadas ao aumento do efeito hepático da progesterona, estradiol e lactogênio placentário nesse período. Estrogênios são conhecidos por aumentar a produção de colesterol VLDL e diminuir a atividade da lipase hepática. Nesse grupo de mulheres, nota-se também um aumento do número de neutrófilos e monócitos para a circulação periférica, notadamente em gestantes com pré-eclampsia, tendo como consequência produção e secreção da mieloperoxidase. Assim, torna-se importante determinar quais alterações metabólicas e inflamatórias estão relacionadas com a gestação, para auxiliar no diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares futuras nesta população. Além dos fatores de risco, esta revisão aponta novos biomarcadores, tais como a mieloperoxidase, capacidade antioxidante total do soro, marcadores inflamatórios e proteína plasmática A.

Palavras-chave: Gestação. Biomarcadores. Metabolismo. Inflamação.

Autor correspondente: José Carlos Rebuglio Vellosa, Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Ponta Grossa-PR, Brasil. E-mail: josevellosa@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Em condições fisiológicas, a gestante depara-se com uma transformação brusca em seu organismo, apresentando alterações metabólicas, clínicas e laboratoriais de importância e que podem ser acompanhadas a fim de garantir melhor qualidade de vida para as mesmas e para os fetos (Martin et al., 1999).

Resi et al. (2012) estudaram as alterações moleculares que precediam a remodelação do tecido adiposo em mulheres não obesas saudáveis nas fases pregravídica, início (8-12 semanas) e final (36-38 semanas) de gravidez. Os autores observaram aumento na massa adiposa, no tamanho e no número de adipócitos no final da gravidez em comparação com as medições pregravídicas ($p<0,001$), mas com índices inalterados no início da gravidez. Além disso, o transcriptoma adiposo evoluiu durante a gravidez com variação de 10-15% na expressão genética comparado com a fase pregravídica. As alterações moleculares precoces afetaram respostas imunes, a angiogênese, a remodelação da matriz e a biossíntese de lípidos. Neste mesmo estudo, foi detectado um padrão bifásico, onde o recrutamento inicial de redes moleculares metabólicas e imunes precedem o aparecimento das mudanças fisiológicas relacionadas à gravidez no tecido adiposo. Com isso eles sugerem que a inflamação fisiológica é um passo inicial que precede o desenvolvimento de resistência à insulina no final gravidez.

Durante a gestação, as alterações metabólicas que se desenvolvem na mulher podem lhe proporcionar risco aumentado de doenças e condições que também acabam por prejudicar a vida do feto em crescimento. A doença hipertensiva nas gestantes, por exemplo, atinge o crescimento fetal durante o terceiro trimestre da gravidez e aumenta o risco de interferentes no nascimento como pré-eclampsia e acidente vascular cerebral (Bakker et al., 2011). Já a probabilidade de se desenvolver diabetes antes e durante a gestação tem aumentado entre as gestantes sendo que o diabetes mellitus gestacional se faz presente em cerca de 2 a 13% das gestações. Além de a ocorrência de diabetes mellitus na gestação ser um fator de risco para a gestante

desenvolver permanentemente o diabetes mellitus tipo 2, esta condição também eleva o risco da gestante desenvolver pré-eclampsia em até duas vezes (Sugulle et al., 2012).

Alguns estudos ainda demonstram que existem evidências de mulheres com pré-eclâmpsia desenvolverem riscos futuros de doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica e tromboembolismo. Essas são as causas de maior morbidade e mortalidade perinatal (Bakker et al., 2011). As doenças cardiovasculares, por sua vez, estão associadas à disfunção endotelial e a ativação do sistema inflamatório (Silva & Moresco, 2011) e gestantes com pré-eclâmpsia têm receptores de membrana celular Toll-like 4 (TLR4) e fator de transcrição NFKB (Fator nuclear kappa B) aumentados na placenta. Esses elementos formam a via de sinalização TLR4-NFKB responsável pela transcrição de diversos genes relacionados à resposta inflamatória aguda e podem estar envolvidos na resposta inflamatória local e sistêmica seguida de dano oxidativo local e sistêmico dessas mulheres (Bernardi et al., 2012). Assim, a inflamação precede a pré-eclâmpsia e as doenças cardiovasculares e poderia ser o elo das duas patologias.

Sabendo disso, biomarcadores sanguíneos, em uso ou novos, são de grande valia. Os níveis sanguíneos de glicose, hemoglobina glicada (HbA1C), colesterol (total, HDL e LDL), triglicerídeos (TG), proteína C reativa ultrassensível, alfa-1-glicoproteína-ácida, contagem de leucócitos (Hemograma), dentre outros, são importantes parâmetros em uso na rotina do diagnóstico laboratorial. Tais parâmetros podem ser utilizados isoladamente ou em associação como, por exemplo, nas relações TG/HDL-C e LDL-C/HDL-C, apontando a incidência de doença cardiovascular (Zoppini et al., 2011). Além disso, novos marcadores, mais específicos e sensíveis, têm sido estudados no diagnóstico laboratorial.

BIOMARCADORES TRADICIONAIS

O período gestacional é a fase em que o organismo da mulher demanda maiores exigências nutricional devido às necessidades de desenvolvimento do feto, podendo ocorrer desequilíbrios e graves repercussões tanto para o feto quanto para a mãe. Uma das alterações mais importante a que ocorrem é a expansão do volume sanguíneo para compensar as alterações hemodinâmicas causadas pela expansão da circulação intra uterina que se torna aumentada na gravidez. Paralelo ao aumento do volume sanguíneo ocorre também o aumento do débito cardíaco na gestante. Em relação à gordura corporal materna, esta se apresenta aumentada na gravidez e diminuída na lactação, devido à ação da lipase lipoprotéica, enzima importante para a captação de triglicerídeos. Os mecanismos que envolvem a ação da lipase lipoprotéica são fundamentais para o favorecimento do depósito de energia durante a gestação, onde parte será usado para o crescimento fetal e 1/3 da energia acumulada será usada posteriormente para assegurar os primeiros cem dias de lactação (Queiroz & Nóbrega, 2007).

Ainda não existe análise clínica eficiente para prever doenças cardiovasculares em mulheres com gestação complicada por diabetes ou pré-eclâmpsia. Entretanto, as doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e dislipidemia também são consideradas fatores de risco aumentado para mortalidade e morbidade após a gestação (Sugulle et al., 2012).

Martin et al. (1999) concluíram que na gestação normal há mudanças nas frações de LDL, juntamente com triglicerídeos e colesterol em níveis elevados. Principalmente no terceiro trimestre, as mulheres tem um perfil lipídico considerado aterogênico em comparação com não grávidas e, sofrem conseqüências como o desenvolvimento de diabetes, dislipidemias e obesidade.

Durante a gestação ocorre armazenamento de gordura com aumento de colesterol e triglicerídeos, havendo um significativo aumento em 50 a 80% da oxidação destes lipídios, especificamente na lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), a qual aumenta três vezes a partir de quatorze semanas de gestação. Além disso, há diminuição da atividade hepática da lipase, levando ao aparecimento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), principalmente no final da gestação. O aumento das partículas de LDL está envolvido no aparecimento de doenças coronárias e maior susceptibilidade à oxidação, levando a formação de células espumosas e iniciando, assim, a disfunção endotelial que, consequentemente, resulta em aterosclerose (Mankuta et al., 2010).

Na gestação, ainda, ocorrem alterações nos níveis das partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) em um perfil trifásico cujo maior pico, de 40%, ocorre após 14 semanas até 25 semanas de gestação e segue redução até chegar a 32 semanas de gestação, mantendo o nível até a gestante dar à luz (Mankuta et al., 2010).

Além disso, ocorre hipertrigliceridemia, que é um fator de risco independente para a doença coronariana (Giacomini et al., 2013). A dislipidemia aterogênica ocorre por altos níveis de triglicerídeos e baixos de colesterol-HDL (HDL-C), em associação com elevados níveis de partículas de colesterol-LDL (LDL-C), que é um importante preditivo da síndrome metabólica e doença coronariana. Atualmente, tem sido proposto um marcador bioquímico prático para a avaliação do risco cardiovascular: a relação triglicerídeos e colesterol-HDL (TG/HDL-C). Essa relação elevada correlaciona: LDL-C, partículas de HDL e resistência à insulina (Dobiasova & Frohlich, 2001).

Bittner et al. (2009) avaliaram a relação TG/HDL-C em mulheres com suspeita de isquemia miocárdica (Avaliação de Síndrome de Isquemia da Mulher), tendo essa relação valor preditivo independente de eventos cardiovasculares e de mortalidade nas mulheres. O risco estava aumentado nas mulheres com a relação maior ou igual a 3,66.

Zoppini et al. (2011), estudaram a relação TG/HDL-C com o aumento da incidência de retinopatia e doença renal crônica em pacientes diabéticos mellitus tipo 2. Tais autores concluíram que essa relação poderia

ser outro parâmetro para acompanhamento do tratamento de diabetes mellitus tipo 2 visando reduzir os riscos em se desenvolver complicações microvasculares, porém tal hipótese precisa de mais estudos confirmatórios.

A gestação também é caracterizada pelo desenvolvimento significativo de resistência à insulina, resultando em intolerância à glicose e desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional. O desequilíbrio no metabolismo dos carboidratos leva a hiperglicemia associada a múltiplas complicações (Rocha et al., 2006). O diabetes gestacional também está associado ao aumento na produção de radicais livres e diminuição nos sistemas fisiológicos de defesa antioxidante, levando ao estresse oxidativo, sempre acompanhado de disfunções proteicas e lipídicas, tais como as complicações cardiovasculares (Reis et al., 2008). Mulheres com histórico de diabetes gestacional podem ter anormalidade na função endotelial antes que a intolerância à glicose ocorra (Reis et al., 2008).

Soma-se às alterações metabólicas comuns na gestação, a incorreta alimentação pela maioria das gestantes adolescentes, que favorece o consumo muito baixo de nutrientes essenciais, tais como as vitaminas C, E e A, o selênio, ferro e zinco, grupo de elementos que compõe o sistema antioxidante do organismo. Todas essas adaptações metabólicas que ocorrem nas gestantes conduzem à formação de radicais livres, passando por um estado de alto nível de estresse oxidativo, que dentre outras complicações, favorece o aparecimento de hipertensão (Lima et al., 2010).

Segundo Abu-Saad & Fraser (2010), a ingestão de nutrientes na gestação age de maneira importante no crescimento e nascimento fetal. A alimentação, portanto, é um fator de risco que pode ser modificado e impede efeitos adversos no resultado do parto. Segundo o autor, resultados como o parto prematuro e baixo peso da criança ao nascer estão relacionados a fatores e níveis socioeconômicos, influência cultural e estilo de vida, principalmente em populações de baixa renda.

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda e um marcador inflamatório. Ela é sintetizada principalmente nos hepatócitos e possui vida útil de 19 horas. É regulada, dentre outras, pela interleucina-6 e interleucina-1. Antigamente a PCR seria somente um marcador de inflamação vascular, mas hoje, sabe-se que, quando dosada por meio de técnicas de alta sensibilidade, seus níveis podem ser relacionados a eventos cardíacos futuros, até mesmo em pacientes com resultados normais de Troponina T e I. As técnicas para dosagem de proteína C reativa ultra sensível (PCR-us) detectam níveis muito baixos dessa proteína que desempenha função ativa na aterosclerose, o que demonstra seu valor como biomarcador de risco cardiovascular (Silva & Moresco, 2011).

A PCR está presente também em células do músculo liso que estão em artérias ateroscleróticas doentes, e participa em alguns estágios da aterogênese como expressão de moléculas de adesão, indução de óxido nítrico, alteração da função do complemento e inibição da fibrinólise intrínseca e consequentemente vulnerabilidade da placa de ateroma. Na isquemia coronariana aguda, antes de detectar níveis de troponina, os níveis de PCR ultrassensível já são quantificados, o que demonstra a presença da inflamação relacionada com a placa vulnerável, mesmo sem ocorrer ainda necrose miocárdica. Isso ocorre em outras patologias como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, enfim, doenças que estão relacionadas à morte cardiovascular. Níveis aumentados de PCR-us e LDL-C, com diminuição do colesterol-HDL, pioram ainda mais o risco de evento cardiovascular, independente dos fatores de risco como idade, cigarro, obesidade, pressão arterial e diabetes (Tsimikas et al., 2006).

A inflamação tem um papel importante na aterosclerose, acelerando esse processo e levando a uma ruptura da placa aterosclerótica. Vários estudos clínicos demonstram que alterações nos níveis de PCR ultrassensível estão associadas ao risco de mortalidade, em curto e longo prazo, em pacientes com doença isquêmica cardíaca aguda e crônica, e também naqueles com risco de desenvolver aterosclerose (Silva & Moresco, 2011).

A albumina exibe numerosas funções biológicas, sendo uma das proteínas mais abundantes no plasma sanguíneo. Estudos recentes demonstram que a albumina possui propriedades antioxidantes, impede a lipoperoxidação, evita danos ao DNA protegendo e formando complexos com radicais livres no ser humano, tendo sido estabelecida relação entre os níveis de albumina e doenças cardiovasculares (Kanakis et al., 2006). Em algumas situações ela pode sofrer alterações funcionais, afetando assim a sua propriedade antioxidante, como por exemplo em pacientes com diabetes mellitus, que está associada a complicações vasculares (Baraka-Vidot et al., 2013).

Nas últimas décadas tem sido demonstrada a associação do ácido úrico com o aparecimento de doenças cardiovasculares. O acido úrico produz radicais aminocarbonil, com efeitos pró-inflamatórios sobre células do músculo liso vascular, acarretando doenças vasculares. O acido úrico está relacionado como um marcador de disfunção endotelial, por ser produzido pelo endotélio vascular (Lin et al., 2013). Em um estudo de seis anos feito em Taiwan, o nível sérico de ácido úrico foi um marcador significativo em predizer mortalidade e risco cardíaco, independente dos fatores de risco (Lin et al., 2013), assim como no estudo de Ndrepepa et al. (2012), com pacientes de doença arterial coronariana estável, evidenciando que para tal população, os níveis elevados de ácido úrico poderiam predizer a mortalidade nestes indivíduos, independente dos fatores de risco, função renal e processo inflamatório. Segundo Oikonen et al. (2012), o índice de massa corporal (IMC), creatinina, uso do álcool, triglicerídeos, glicose e adiponectina se correlacionaram com os níveis de acido úrico no soro de mulheres. Segundo Laughon et al. (2009) a elevação nos níveis de ácido úrico sérico indicam risco da gestante em desenvolver diabetes tipo 2 e alteração da capacidade antioxidante da paciente com alteração da CAT sérica.

É comum também a ocorrência de alterações hematológicas em gestantes. Nota-se aumento do número de neutrófilos e monócitos para a circulação periférica, o que é intensificado nas mulheres com pré-eclampsia que, dentre outras alterações, apresentam ainda, produção excedida de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio formadas principalmente na mitocôndria celular e que são introduzidas nos tecidos após o momento isquêmico (Oliveira et al., 2010). Alguns dos principais biomarcadores em uso e suas aplicações no auxílio diagnóstico são indicados na tabela 1.

Tabela 1 - Alguns dos principais biomarcadores da gestação e parto e sua utilidade clínica.

Biomarcadores da gestação e parto	Situação clínica	Indicação diagnóstica	Referência
Colesterol, triglicerídeos, LDL e oxidação VLDL	Aumento (a partir da 14ª semana de gestação)	Aparecimento de doenças coronárias, maior susceptibilidade à oxidação e disfunção endotelial	Martin et al.,1999; Mankuta et al., 2010
HDL	Aumento (até 25ª semana) Redução (25ª até 32ª semana de gestação)	Avaliação do risco cardiovascular (TG/HDL-C)	Mankuta et al., 2010; Dobiasova & Frohlich, 2001
Insulina, glicose	Resistência à insulina e intolerância à glicose	Desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional	Rocha et al., 2006
PCR	Aumento	Risco de evento cardiovascular (associação: PCR-us LDL-C, colesterol-HDL)	Tsimikas et al., 2006
Ácido úrico	Aumento	Risco de desenvolver diabetes tipo 2 e interferência na CAT	Laughon et al., 2009
Neutrófilos e monócitos	Aumento	Pré-eclampsia, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio	Oliveira et al., 2010

BIOMARCADORES NOVOS PARA A ROTINA LABORATORIAL

O interesse no estudo de proteínas inflamatórias de fase aguda tem crescido nos últimos anos, uma vez que pequenos aumentos em sua produção estão associados a um aumento no risco de doença cardiovascular. Além da PCR, a alfa-1 glicoproteína ácida (α1-GPA) também é uma proteína de fase aguda e sua secreção é regulada pela interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), importantes mediadores da resposta inflamatória e imune (Piccirillo et al., 2004) e, desta forma, também tornam-se um dos possíveis importantes marcadores de risco cardíaco.

A teoria apresentada por Wegmann et al. (1993) explica a participação das citocinas na gestação. Aquelas de perfil Th1 exercem um efeito deletério, induzindo a reação inflamatória e a necrose placentária, podendo assim comprometer o desenvolvimento do feto e/ou placenta. Já as de perfil Th2 são benéficas para a gestação, promovendo a proliferação e diferenciação de células trofoblásticas e a placentação, além disso, desempenham um papel protetor sobre a unidade feto-placentária inibindo a produção de citocinas do tipo Th1. O equilíbrio da resposta imune materna, com controle dos mecanismos inflamatórios depende de interleucina 10 (IL-10) e do fator de transformação e crescimento (TGF-β) que promove a adesão das células trofoblásticas à matriz extracelular, influenciando a implantação e o desenvolvimento placentário e fetal. O papel de TGF-β é ainda mais amplo, incluindo sua atuação na indução de células T reguladoras (CD4;CD25) e Th17. A subpopulação celular Th17, caracteriza-se pela produção de IL-6 e IL-17 e por sua participação na mediação da angiogênese e da inflamação (Aluvihare et al., 2004).

A interleucina 6 é uma citocina pró-inflamatória e mediador intracelular, que é produzida por várias células do organismo, sua concentração plasmática eleva-se na formação da placa ateromatosa e em sua ruptura. Esta citocina está relacionada com a vulnerabilidade e erosão da placa aterosclerótica e está envolvida na síndrome coronariana aguda, estimulando a produção de fibrinogênio e PCR, produção e secreção de metaloproteinases por macrófagos, agregação plaquetária, expressão de moléculas de adesão e a multiplicação de células musculares lisas vasculares (Silva & Moresco, 2011).

As injúrias por reperfusão após isquemia têm como mecanismo ainda a produção e secreção da enzima mieloperoxidase (MPO), uma heme proteína derivada dos leucócitos e que se encontra armazenada em grande quantidade nos grânulos azurófilos de células em repouso, principalmente os neutrófilos, mas pode ser encontrada também nos monócitos e macrófagos teciduais. Os leucócitos polimorfonucleares se acumulam nos locais de inflamação e contribuem para defesa e dano tecidual . A MPO participa de vias de formação de numerosas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio - oxidantes que contribuem para o dano tecidual durante a inflamação (Arnhold & Flemming, 2010) - e está relacionada à catálise da oxidação lipídica, promoção do estresse oxidativo, ativação das proteases e aumento da trombogenicidade.

Como consequência da ação da MPO, ocorre a formação de células espumosas, agregação plaquetária, ativação de leucócitos, lesão vascular, promoção da aterogênese e formação de trombo. Surge assim, o interesse clínico da mieloperoxidase, como um biomarcador inflamatório e de risco cardíaco, o que contribuiria para detecção e avaliação preventiva do risco da doença arterial coronariana, relacionados com placas de ateroma e disfunção endotelial (Roman et al., 2008; Stankovic & Majkic-Singh, 2011).

A mieloperoxidase também participa da produção de radicais tirosila, que pode gerar nitrotirosina por meio da reação com nitratos e ainda oxidar lipídios. Adicionalmente, a MPO participa na iniciação e propagação da inflamação vascular aguda e crônica devido a alterações na cascata

de sinalização celular, a oxidação de lipoproteínas e diminuição do óxido nítrico endotelial (Lau & Baldus, 2006). As reações de peróxido de hidrogênio e óxido nítrico conduzem ao consumo deste último, responsável pelo tônus vascular e propriedades anti-inflamatórias, reduzindo seus níveis endoteliais (Tsimikas et al., 2006) levando a doença vascular inflamatória (Lau & Baldus, 2006).

A mieloperoxidase ainda está envolvida na oxidação de LDL-C e na ativação de metaloproteinases, tornando o LDL-C um ligante muito potente para o receptor *scavenger* em macrófagos, formando células espumosas nos vasos sanguíneos, atuando, portanto, de forma pró-aterogênica e participando do processo de instabilidade e ruptura da placa de ateroma (Stankovic & Majkic-Singh, 2011).

Observou-se elevada sensibilidade e especificidade na elevação da MPO como biomarcador para o diagnóstico de necrose miocárdica e valor prognóstico para eventos cardiovasculares (Esporcatte et al., 2007). Alguns autores relatam aumento da mieloperoxidase em infarto agudo do miocárdio e *angina pectoris*, acompanhado pelo aumento dos níveis de proteína C reativa ultrassensível (Lobbes et al., 2010). Entretanto, outros autores quantificaram a mieloperoxidase em pacientes com doenças coronarianas estáveis e não encontraram aumento significativo nesse grupo de estudo (Kubala et al., 2008).

Há contradição ainda na investigação sobre a utilidade da dosagem laboratorial da mieloperoxidase. Gandley et al. (2008) encontraram resultados elevados da mieloperoxidase em placentas de gestantes com pré-eclampsia, enquanto Hung et al. (2012) analisaram seus níveis nesses mesmos grupos e em bebês prematuros, sem obter os mesmos resultados. Por isso há necessidade de estudos adicionais para aplicar na prática clínica as dosagens de mieloperoxidase.

Heslop et al. (2010) sugerem um risco maior de mortalidade por doenças cardiovasculares com PCR-us associada à mieloperoxidase (MPO) e não somente com a MPO isolada. Níveis de PCR-us têm sido associados aos riscos cardiovasculares em pacientes com angina estável e doença cardiovascular já formada (Heslop et al., 2010).

Em uma pesquisa desenvolvida por nosso grupo, observou-se que pacientes em tratamento contra o HIV com antirretrovirais apresentam alterações lipídicas com elevações nos níveis de PCR-us e MPO (Borato et al., 2012). Neste trabalho, indivíduos infectados pelo HIV e que não estavam em tratamento não apresentaram elevação sérica da PCR-us, ao contrário da MPO, a qual poderia ser um biomarcador mais precoce para possíveis alterações vasculares inflamatórias (Borato et al., 2012).

A proteína plasmática A (PAPP-A) está associada à gestação e é um peptídeo que encontra-se especificamente elevado em gestantes, sendo mais usada como triagem em investigação de anormalidades cromossômicas no primeiro trimestre de gravidez. Também se encontra presente em outros tecidos placentários como nos fibroblastos, células musculares lisas vasculares e tecidos reprodutivos. É uma proteína de alto peso molecular ligada ao zinco e pertence ao grupo das metaloproteinases, sendo uma molécula altamente pró-aterosclerótica que estimula o fator de crescimento IGF-1, o qual medeia a aterosclerose. A PAPP-A está presente abundantemente nas placas de ateroma com erosão ou ruptura, mas não em placas estáveis. Alguns estudos sugerem que a PAPP-A em síndrome coronariana aguda não é a mesma da PAPP-A que está presente nos soros das gestantes, por isso requer investigações adicionais para esse biomarcador nesses pacientes em especial (Silva & Moresco, 2011).

Segundo Loria et al. (2008), dentre os marcadores inflamatórios para síndrome coronariana aguda, a mieloperoxidase se encontra com valor prognóstico superior à proteína A (PAPP-A), encontrada no plasma associada a gestação, sendo que a PCR-us ainda se sobressai neste sentido como biomarcador.

Conhecendo-se o envolvimento de espécies reativas do oxigênio na aterosclerose e risco cardiovascular, a capacidade antioxidante dos indivíduos ganha importância nesse contexto. Wang et al. (2012) encontraram associação da capacidade antioxidante total do soro (CAT) com a ingestão de antioxidantes na dieta e níveis de antioxidantes endógenos no plasma de mulheres na pós-menopausa obesas. Os autores concluíram que há uma associação positiva na determinação da CAT e ingestão de antioxidantes nessas mulheres.

Tuladhar & Rao (2010), avaliaram se o estresse oxidativo desempenha uma função na síndrome pré-menstrual (SPM) de mulheres de faixa etária de 20 a 24 anos, que possuem os sintomas de tensão pré-menstrual (TPM). Concluindo que, o estrogênio e a progesterona podem ser os responsáveis pelo perfil antioxidante saudável na TPM. Contudo, uma queda nas concentrações de tióis de proteínas plasmáticas na fase lútea desse grupo de mulheres, provavelmente seria devido a própria natureza pró-oxidante do estrogênio. São necessários estudos que esclareçam a CAT no soro de mulheres durante a gestação e sua associação com biomarcadores inflamatórios e de risco cardiovascular.

A fim de evitar uma resposta inflamatória ou imunológica excessiva, como ocorre nas doenças crônicas inflamatórias e autoimunes, a ativação e inativação equilibrada dos Receptores Toll-Like se faz necessária. A hipoatividade dos Receptores Toll-Like pode resultar em grande susceptibilidade a patógenos, enquanto uma hiperatividade está associada a algumas doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, doenças cardiovasculares e artrite reumatóide. Além disso, a ativação desregulada do fator nuclear (NF-kB) contribui para o desenvolvimento do câncer (Ferraz et al., 2011).

Receptores Toll-like (TLRs) são proteínas transmembranas, evolutivamente conservadas para reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) em bactérias, vírus, fungos e parasitas (Abrahams, 2005). TLR4, por exemplo, é o receptor do lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias gram negativas e também ligantes interno como Hsp60, Hsp70, Hsp90,

ROS, HMGB1, proteina A surfactante, Fibrinogênio, Fibronectina, *Hyaluronic acid oligosaccharides*, neurotoxina derivada dos eosinófilo (Abrahams, 2005).

Para detectar ligantes PAMPs os TLRS interagem com várias moléculas orgânicas endógenas em resposta ao perigo, tais como espécies reativas do oxigênio, proteínas liberadas de células mortas ou morrendo como a Proteína de Alta Mobilidade Box 1 (high-mobility group box protein 1- HMGB1), proteína A surfactante, produtos de degradação da matriz extracelular como fragmentos de fibronectina, oligosacarídeo ácido hialurônico e neurotoxina esosinofílica. A ligação dos TLRs aos PAMPs resulta numa resposta imunológica contra o invasor (Koga & Mor, 2010).

Trofoblastos reconhecem o componente viral através de TLR3 e respondem produzindo interferons e fatores antimicrobianos para controlar o ataque de vírus (1). Além disso, o trofoblasto produz citoquinas e quimiocinas, que terá um efeito modulador sobre o sistema imune materno. Após a infecção bacteriana, ocorre a sinalização através de TLR2 / TLR1 ocasionando a apoptose em trofoblastos, enquanto que a sinalização via TLR2 / TLR6 ou TLR4 promove a produção de citocinas pelos trofoblastos. A resposta inflamatória iniciada pelo trofoblasto ativa macrófagos, células NK e neutrófilos para mais modulação imunológica (Koga & Mor, 2010).

Van Rijn et al (2008) mostraram relação entre variantes alélicas de TLR4 (resposta inflamatória inata ao LPS prejudicada) e a pré-eclâmpsia precoce e a síndrome HELLP (caracterizada por plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas). Eles observaram que os níveis plasmáticos mais elevados de PCR, fibrinogênio e IL-6, em pelo menos seis meses após o parto, estavam relacionados ao início precoce da pré-eclâmpsia, sugerindo que o sistema imune inato contribui para a suscetibilidade materna no desenvolvimento de pré-eclâmpsia precoce e síndrome HELLP.

Atualmente muitos biomarcadores têm sido estudados para diferentes situações e tais moléculas tem potencial para o acompanhamento de gestantes a fim de se evitar ou minimizar intercorrências comuns neste grupo de mulheres. Outros biomarcadores, tais como ácido hialurônico, histona H2B, visfatina, gelsolina, peptídeo natriurético cerebral, adiponectina, leptina, resistina, visfatina, grelina, fatores pró-angiogênicos (PIGF e VEGF) e fatores antiangiogênicos (Eng e sFlt1), também são potenciais alvos de estudo e num futuro próximo podem tornar-se promissores indicativos na investigação de patologias relacionadas a gestação. Alguns dos principais biomarcadores potenciais para auxílio diagnóstico e acompanhamento de gestantes e suas aplicações são indicados na tabela 2.

Tabela 2 - Alguns dos principais biomarcadores potenciais para acompanhamento de gestantes e sua utilidade clínica.

Biomarcadores potenciais	Situação clínica	Indicação diagnóstica	Referência
Mieloperoxidase (MPO)	Aumento	Sugere-se pré-eclampsia, relação com doença arterial coronariana (placas de ateroma e disfunção endotelial)	Gandley et al., 2008; Stankovic & Majkic-Singh, 2011
Proteína plasmática A(PAPP-A)	Aumento	Triagem em investigação de anormalidades cromossômicas no 1ºtrimestre de gravidez e relação com síndrome coronariana aguda(presente nas placas de ateroma com erosão ou ruptura)	Silva & Moresco, 2011
Capacidade antioxidante total do soro (CAT)	Em estudo	Possível efeito protetor contra danos oxidativos envolvidos na aterosclerose doenças cardiovasculares	Wang et al., 2012
Receptor Toll-like (TLR4)	Presença de variantes alélicas	Suceptibilidade de pré-eclâmpsia precoce	Van Rijn et al., 2008

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biomarcadores sanguíneos são de grande valia. Parâmetros tradicionais na rotina do diagnóstico laboratorial tais como os níveis sanguíneos de glicose, hemoglobina glicada (HbA1C), colesterol (total, HDL e LDL), triglicerídeos (TG), alfa-1-glicoproteína-ácida, contagem de leucócitos (Hemograma), utilizados isoladamente ou em associação como, por exemplo, nas correlações TG/HDL-C e LDL-C/HDL-C, apontam a incidência de importantes morbidades, tais como doença cardiovascular. Além disso, novos marcadores, mais específicos e sensíveis, têm sido estudados como diagnóstico laboratorial. O aumento dos níveis de mieloperoxidase, proteína C reativa, marcadores inflamatórios, e os marcadores relacionados ao estresse oxidativo, encontrados em gestantes, poderia ser um indicativo de aparecimento do processo aterosclerótico e eventos cardiovasculares futuros.

Novos biomarcadores incorporados aos exames de rotina laboratorial podem permitir a identificação precoce de risco à saúde das gestantes, mas, para isso, são necessários mais estudos que confirmem a eficácia das biomoléculas como marcadores no auxílio diagnóstico e acompanhamento das pacientes.

ABSTRACT

Metabolic and inflammatory changes in pregnancy

In pregnant women, hormonal, metabolic and hematologic physiologically important changes occur. The metabolic changes observed are associated with increased hepatic effect of estradiol, progesterone and placental lactogen during this period. Estrogens are known to increase production of VLDL cholesterol and decrease the activity of hepatic lipase. In this group of women, we can note an increased number of neutrophils

and monocytes into the peripheral circulation, especially in pregnant women with pre-eclampsia, resulting in production and secretion of myeloperoxidase. Thus, it becomes important to determine which metabolic and inflammatory changes are related to pregnancy, to assist in the diagnosis and prognosis of future cardiovascular disease in this population. In addition to the risk factors, this review shows new biomarkers such as myeloperoxidase, total antioxidant capacity of serum, inflammatory markers and plasma protein A.
Keywords: Pregnancy. Biomarkers. Metabolism. Inflammation.

REFERÊNCIAS

Abrahams VM. Toll-Like receptors in the cycling female reproductive tract and during pregnancy. Curr Womens Health Rev. 2005;1(1):35-42.

Abu-Saad K, Fraser D. Maternal Nutrition and Birth Outcomes. Epidemiol Rev. 2010; 32:5-25.

Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nat Immunol. 2004;5(3):266-71.

Arnhold J, Flemmig J. Human myeloperoxidase in innate and acquired immunity. Arch Biochem Biophys. 2010;500(1):92-106.

Bakker R, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VWV. Blood Pressure in Different Gestational Trimesters, Fetal Growth, and the Risk of Adverse Birth Outcomes. Am J Epidemiol. 2011;174:797-806.

Baraka-Vidot J, Guerin-Dubourg A, Dubois F, Payet B, Bourdon E, Rondeau P. New insights into deleterious impacts of *in vivo* glycation on albumin antioxidant activities. Biochim Biophys Acta. 2013;1830:3532-41.

Bernardi FCB, Felisberto F, Vuolo F, Petronilho F, Souza DR, Luciano TF, Souza CT, Ritter C, Dal-Pizzol F. Oxidative Damage, Inflammation, and Toll-Like Receptor 4 Pathway Are Increased in Preeclamptic Patients: A Case-Control Study. Oxid Med Cell Longev. 2012; Article ID 636419.

Bittner V, Johnson D, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, Bairey-Merz N, Sopko G. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Am Heart J. 2009;157:548-55.

Borato DCK, Parabocz GC, Ribas SRW, Kalva-Filho CA, Borba LM, Ito CAS, Bail L, Santos FA, Vellosa JCR. Changes of metabolic and inflammatory markers in HIV infection: glucose, lipids, serum Hs-CRP and myeloperoxidase. Metabolism. 2012; 61:1353-60.

Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB lipoprotein-depleted plasma (FER-HDL). Clin Biochem. 2001;34:583–8.

Esporcatte R, et al. Valor preditivo da mieloperoxidase na identificação de pacientes de alto risco admitidos por dor torácica aguda. Arq Bras Cardiol. 2007;89:377-84.

Ferraz EG, Silveira BBB, Sarmento VA, dos Santos JN. Toll-Like Receptors: regulation of the immune responses. Rev Gaucha Odontol. 2011;59(3):483-90.

Gandley RE, et al. Increased Myeloperoxidase in the Placenta and Circulation of Women With preeclampsia. Hypertension. 2008;52:387-93.

Giacomini MM, Hahn S, Siqueira LO. Análise de correlação do perfil lipídico e dano oxidativo em pacientes diabéticos. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2013;34(2):251-55.

Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-Reactive Protein Have Combined Utility for Long-Term Prediction of Cardiovascular Mortality After Coronary Angiography. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1102-09.

Hung TH, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Myeloperoxidase in the plasma and placenta of normal pregnant women and women with pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction. Placenta. 2012;33(4):294-303.

Kanakis CD, Tarantilis PA, Polissiou MG, Diamantoglou S, Tajmir-Riahi HA. Antioxidant flavonoids bind human serum albumin. J Mol Struct. 2006;798:69-74.

Koga K, Mor G. Toll-Like Receptors at the Maternal–Fetal Interface in Normal Pregnancy and Pregnancy Disorders. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):587-600.

Kubala L, Lu G, Baldus S, Berglund L, Eiserich J P. Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease. Clin Chim Acta. 2008;394:59-62.

Lau D, Baldus S. Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. Pharmacol Ther. 2006;111(1):16-26.

Lima TMG, Ribeiro RL, Lavinas FC, Padilha PC. Uso de antioxidantes em gestantes adolescentes com síndrome hipertensiva específica da gestação. Saúde e Ambiente. 2010;3:33-8.

Lin GM, Li YH, Zheng NC, Lai CP, Lin CL, Wang JH, Jaiteh LES, Han CL. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in high-risk patients with obstructive coronary artery disease. A prospective observational cohort study from the ET-CHD registry, 1997–2003. J Cardiol. 2013;61(2):122-27.

Lobbes MBI et al. Leukocyte Counts, Myeloperoxidase, and Pregnancy-Associated Plasma Protein A as Biomarkers for Cardiovascular Disease: Towards a Multi-Biomarker Approach. Int J Vasc Med. 2010; Article ID 726207.

Laughon SK, Catov J, Provins T, et al. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201(4):402.e1-5.

Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes. Mediators Inflamm 2008;1-4.

Mankuta D, Elami-suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. Lipids Health Dis. 2010;58:1-4.

Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? Clin Sci. 1999;96:421-25.

Ndrepepa G, Braun S, King L, Hadamitzky M, Haase HU, Birkmeier KA, Schömig A, Kastrati A. Association of uric acid with mortality in patients with stable coronary artery disease. Metabolism. 2012;61:1780-86.

Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Pekka Lyytikäinen L, Siitonen N, Marie Loo B, Jula A, Seppälä I, Saarikoski L, Lehtimäki T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Kähönen M, Huupponen R, Viikari JSA, Raitakari OT. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study. Atherosclerosis. 2012;223:497-503.

Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. Rev Bras Ginec Obst. 2010;32(12):609-16.

Piccirillo LJ, Gonçalves MFR, Clemente ELS, Gomes MB. Marcadores de Inflamação em Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48: 253-60.

Queiroz SS, Nóbrega FJ. Desnutrição da Gestante: Aspectos Nutricionais na Gestação. Disturbios da Nutrição. 2 ed. São Paulo: Revinter; 2007. p.100-4.

Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalizacão Metabólica no Diabetes Tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52:1096-1105.

Resi V, BasuS, Haghiac M, Presley L, Minium J, Kaufman B, Bernard S, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Molecular inflammation and adipose tissue matrix remodeling precede physiological adaptations to pregnancy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;303:832-40.

Rocha FD, Teixeira VL, Pereira RC, Kaplan MAC. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. Rev Bras Farm. 2006;87:49-54.

Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: da pesquisa à prática clínica. Arq Bras Cardiol. 2008;91:e12-e19.

Silva SH, Moresco R N. Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. Scientia Méd. 2011;21:132-42.

Stankovic S, Majkic-Singh N. Myeloperoxidase: new roles for an old molecule, J Med Biochem. 2011;30:230-36.

Sugulle M, Herse F, Seiler M, Dechend R, Staff AC. Cardiovascular risk markers in pregnancies complicated by diabetes mellitus or preeclampsia. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2012;2:403-10.

Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8):19-31.

Tuladhar ET, Rao A. Plasma protein oxidation and total antioxidant power in pré-menstrual Syndrome. Asian Pac J Trop Med. 2010;237-40.

Van Rijn BB, Franx A, Steegers EA, de Groot CJ, Bertina RM, Pasterkamp G, Voorbij HA, Bruinse HW, Roest M. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome. Plos One. 2008;3(4): e1865.

Wang Y, Yang M, Lee SG, Davis CG, Kenny A, Koo SI, Chun OK. Plasma total antioxidant capacity is associated with dietary intake and plasma level of antioxidants in postmenopausal women. J Nutr Biochem. 2012;23(12):1725-31.

Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? Immunol Today. 1993;14(7):353-56.

Zoppini G, Negri CB, Stoico V, Casati S, Pichiri I, Bonora E. Triglyceride–high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2011;61(1):1-8.

Recebido em 22 de maio de 2014

Aceito em 23 de junho de 2014