

# Disfunção endotelial como um link fisiopatológico entre pré-eclâmpsia e diabetes *mellitus* gestacional

Endothelial dysfunction as a pathophysiological link between pre-eclampsia and gestational *mellitus* diabetes

Satomi Shikanai<sup>1</sup>  
Joana Carolina de Resende Paula<sup>1</sup>  
Henrique Vítor Leite<sup>2</sup>  
Antônio Carlos Vieira Cabral<sup>3</sup>  
Augusto Henriques Fulgêncio Brandão<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Endotélio vascular  
Diabetes gestacional  
Pré-eclâmpsia

## Keywords

Endothelium, vascular  
Diabetes, gestational  
Pre-eclampsia

## Resumo

A adaptação fisiológica do organismo materno à gestação inclui principalmente a vasodilatação sistêmica e o aumento do volume sanguíneo para um adequado fluxo sanguíneo placentário. Alterações nesse processo causam o desenvolvimento de doenças potencialmente graves, como a pré-eclâmpsia e o diabetes gestacional. Apesar de serem diferentes entre si, vários estudos vêm apontando uma alteração em comum, que é a base do desenvolvimento das duas doenças: a lesão endotelial. Há diferenças na forma como essa lesão é desencadeada, mas os produtos liberados a partir dessa alteração promovem vasoconstrição sanguínea e levam à piora da lesão endotelial e do quadro clínico, atuando assim como uma reação em cadeia. São mostrados nesse estudo as alterações sofridas no endotélio, o ponto de convergência na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e do diabetes gestacional, e as várias formas de avaliação clínica dessa lesão, que podem ser usados para detecção precoce dessas doenças e melhor manejo do seu desenvolvimento.

## Abstract

The physiological adaptation of the maternal organism to pregnancy mainly includes systemic vasodilation and increased blood volume allowing a suitable placental blood flow. Changes in this process may lead to the development of potentially serious diseases, such as pre-eclampsia and gestational diabetes. Although they are different from each other, a variety of studies points out a common event which is the base of development of two diseases: the endothelial injury. There are differences in how this injury is unleashed, but the products released from this lesion promote vasoconstriction and worse of clinical manifestations, acting just like a chain reaction. This study aims to discuss the changes suffered in the endothelium, the most likely point of convergence in the pathophysiology of pre-eclampsia and gestational diabetes, as well as the various forms of clinical assessment of endothelial dysfunction, potential markers of the clinical onset of these gestational diseases.

Estudo realizado no Centro de Medicina Fetal da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>4</sup>Professor Convidado do Programa de Pós-graduação em Perinatologia; Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Universidade Federal de Minas Gerais – Maternidade Otto Cirne-HC – Avenida Professor Alfredo Balena, 110, 4º andar – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: augustohfbrandao@hotmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

A gestação é caracterizada por diversas adaptações fisiológicas. Qualquer dificuldade nesse processo pode resultar em desfecho perinatal desfavorável. Alterações no endotélio da gestante proporcionam importantes mudanças adaptativas que permitem vasodilatação sistêmica, aumento no volume sanguíneo e aumento da perfusão tecidual. A pré-eclâmpsia (PE) e o diabetes *melittus* gestacional (DMG) são patologias específicas da gestação em que essas adaptações ocorrem de forma irregular. Tais afecções são muito incidentes e responsáveis por uma grande morbimortalidade materna e fetal<sup>1</sup> (C). O endotélio é ativado ou lesado diante de condições como hipertensão, cardiopatias e doenças metabólicas, como o diabetes *melittus*, e reumatológicas<sup>2-4</sup> (C). A injúria endotelial é considerada ponto determinante na fisiopatologia de diversas doenças que acometem a gestação. Em pacientes com PE, uma resposta inflamatória se inicia em razão da invasão trofoblástica deficiente capaz de lesar sistemicamente o endotélio. As manifestações clínicas dessa resposta inflamatória serão hipertensão, proteinúria e lesão de órgãos-alvo<sup>5</sup> (D). As pacientes com DMG apresentam resistência periférica à insulina, que resulta em lesão endotelial pela redução da atividade da enzima sintetizadora de óxido nítrico, que está presente no endotélio vascular<sup>6</sup> (C).

É possível avaliar a integridade endotelial de diversas formas, por exemplo, por meio de marcadores bioquímicos. No entanto, o acesso e a acurácia desses testes ainda são questionáveis, o que impossibilita sua preconização como parte importante do pré-natal de pacientes com fatores de risco para patologias como a PE e o DMG<sup>7</sup> (C).

O objetivo desse estudo consistiu em mostrar a lesão endotelial como um ponto em comum entre o diabetes e a pré-eclâmpsia, atuando como causa e consequência dessas duas comorbidades. O entendimento sobre tal fisiopatologia pode ser de grande valia na tentativa de encontrar um método de detecção precoce dessas doenças e evitar complicações comuns entre elas, como lesões de órgão-alvo.

## Metodologia de busca de dados

Realizou-se uma busca de artigos na base de dados do Medline via Pubmed, utilizando-se como descritores do MESH os termos: “endotélio vascular”, “pré-eclâmpsia”, “diabetes gestacional”, “dilatação fluxo-mediada”. Foram selecionados textos nas línguas inglesa e portuguesa publicados nos últimos 15 anos. Foram encontrados 127 textos, dos quais 16 foram utilizados para a confecção do texto final. Outros 7 foram adicionados mesmo não preenchendo os critérios de busca por importância histórica ao tema proposto.

## Endotélio vascular e métodos de avaliação clínica

O endotélio vascular é uma camada de células finas que reveste a superfície luminal de todos os vasos sanguíneos. Atualmente, observa-se que sua função não é de simples barreira de difusão passiva entre os elementos do sangue circulante e o tecido intersticial. Ele pode ser considerado o maior órgão parácrino do organismo, que responde a vários estímulos, produzindo e secretando localmente grande número de compostos metabolicamente ativos, que atuam nas células vizinhas<sup>8</sup> (B).

Os primeiros relatos na década de 1980 e 1990 ressaltaram as disfunções endoteliais como base de alterações relacionadas à pré-eclâmpsia. Têm sido propostos métodos indiretos de avaliação da disfunção endotelial, por exemplo, por meio de medida de vasodilatadores endotélio-dependentes ou de proteínas regulatórias derivadas do endotélio<sup>9</sup> (C).

O método da dilatação fluxo-mediada (FMD) foi descrito pela primeira vez em 1989 e atualmente é amplamente aceito para avaliar a função endotelial em várias ocasiões. O exame baseia-se na promoção de isquemia transitória provocada por garroteamento aplicado no membro superior, desencadeando a liberação de óxido nítrico (NO) pelo endotélio vascular que, quando íntegro, promove vasodilatação compensatória<sup>10,11</sup> (D,C). Vários estudos transversais demonstraram diferença no valor do FMD entre gestantes normotensas e aquelas portadoras de pré-eclâmpsia, sugerindo que a redução na síntese de NO contribui para uma intensa vasoconstrição observada no leito vascular da circulação materna<sup>12</sup> (C). A gestação é caracterizada pelo desenvolvimento de uma resistência significativa à insulina que, quando superposta a defeitos preexistentes à sua ação, desencadeia o DMG<sup>13</sup> (C). A lesão endotelial no diabetes e no DMG já foi largamente demonstrada, o que justifica o uso da FMD como forma de avaliação endotelial em pacientes diabéticas<sup>13,14</sup> (C).

A tonometria de aplanção é um método também não invasivo de avaliação da função endotelial que se baseia na avaliação da elasticidade arterial. De maneira análoga à FMD, inferem-se a integridade endotelial e a biodisponibilidade de óxido nítrico, de acordo com a capacidade de dilatação arterial<sup>15</sup> (D).

A dimetilarginina assimétrica (ADMA) é um derivado endógeno, antagonista competitivo da NO sintase. Elevações dos seus níveis estão associadas com redução da biodisponibilidade de NO em estudos animais e clínicos. Sua medida pode se tornar um marcador de risco na prática clínica<sup>16</sup> (B).

Existem ainda vários outros marcadores. Um dos primeiros marcadores de disfunção endotelial avaliados em pacientes com PE foi o nível sérico de fibronectina, que parece estar aumen-

tado em mulheres com essa enfermidade, e altos níveis já são detectados a partir da 20ª semana de gestação.

O estresse oxidativo leva à produção placentária de grande quantidade de fatores angiogênicos, como o receptor solúvel tirosina-like do tipo 1 (sFlt-1). Levine et al. demonstraram que elevações dos níveis séricos de sFlt-1 podem ser identificadas cerca de cinco semanas antes das manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, sugerindo que sua dosagem poderia ser então usada para detecção precoce da doença<sup>17</sup> (C).

A proteína de adesão celular do tipo 1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intracelular do tipo 1 (ICAM-1) são moléculas de adesão pertencentes à superfamília das imunoglobulinas. Alguns estudos já demonstraram níveis elevados dessas substâncias em pacientes com PE e propõem essa dosagem como marcador de lesão endotelial<sup>18</sup> (C).

A dosagem de células endoteliais circulantes (CECs) é outra forma de avaliar lesão vascular e foi inicialmente relacionada a várias doenças que cursam com o endotélio, como infarto agudo do miocárdio e lúpus eritematoso sistêmico e, mais recentemente, em pacientes portadoras de PE<sup>19</sup> (C).

## Disfunção endotelial na pré-eclâmpsia e no diabetes *mellitus* gestacional

Em pacientes normotensas que não desenvolvem PE, o citotrofoblasto invade as artérias espiraladas e diminui a resistência vascular placentária; caso a invasão ocorra de forma inadequada, gera-se hipóxia tecidual, com aumento na produção de sFlt-1, espécies reativas de oxigênio (ROS), além de outras substâncias pró-inflamatórias e hiperoxidativas. O desequilíbrio entre as substâncias angiogênicas e antiangiogênicas é fator importante para a propagação da lesão endotelial<sup>17</sup> (C). O aumento nos níveis circulantes de substâncias antiangiogênicas associado à desregulação no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona reduz a produção de NO, causando lesão endotelial de forma sistêmica<sup>20</sup> (D). O DMG é acarretado por inúmeras alterações metabólicas, sendo a sensibilidade do endotélio a moléculas vasoativas, como a adenosina e a insulina, uma delas. Estudos revelam que pacientes com DMG apresentam menor ação do NO, o que poderia causar aumento da resistência vascular. Acredita-se que a disfunção vascular nesse caso, portanto, é uma consequência da dissociação funcional da produção de NO, que tem seus níveis aumentados no DMG, e sua disponibilidade para o endotélio e a musculatura lisa vascular. A adenosina participa da formação do NO e seu transporte está alterado nessas pacientes. O funcionamento adequado da unidade fetoplacentária depende ainda dos transportadores nucleosídeos equilibrativos (ENTs).

Os ENTs regulam o nível extracelular dos nucleosídeos, em especial a adenosina, modulando seus efeitos vasculares. Na paciente com DMG, a remoção da adenosina extracelular pelo endotélio fetal ocorre de maneira anormal<sup>21</sup> (C).

O estresse oxidativo e a formação de espécies reativas de oxigênio parecem estar envolvidos no DMG. Ocorre uma maior formação de superóxido e peroxinitrito, o que culmina em uma menor biodisponibilidade de NO e de seu efeito vasodilatador. A hiperglicemia é capaz de induzir esse estresse oxidativo nas células endoteliais<sup>22</sup> (C).

## Convergência fisiopatológica

Apesar de serem doenças diferentes e causarem sinais e sintomas distintos entre si, apresentam em comum a disfunção endotelial e conseqüentemente a lesão vascular com comprometimento de órgãos-alvo. Na PE, a placenta com hipóxia resultante da inadequada invasão trofoblástica resulta em um estado com ainda mais estresse oxidativo. Nessa condição, ocorre um desequilíbrio entre fatores pró e antioxidantes, que resulta em lesão endotelial tanto por ação direta na rede vascular quanto por redução da biodisponibilidade de mediadores vasoativos. De forma semelhante, no DMG também existem evidências da existência de disfunção endotelial. Sabe-se que a disfunção endotelial presente no DMG é resultado de alterações em múltiplos mecanismos metabólicos, que incluem a sensibilidade do endotélio a moléculas vasoativas, como a adenosina ou a insulina<sup>21</sup> (C).

Estudos coorte iniciados na gravidez no primeiro e segundo trimestres mostraram evidências de que tanto a hipertensão gestacional quanto a pré-eclâmpsia são mais prevalentes em grávidas com maior resistência à insulina<sup>23</sup> (C). A hiperglicemia existente na doença pode induzir estresse oxidativo em células endoteliais<sup>21</sup> (C). Estudos em ratas que tiveram DMG demonstraram maior resposta a determinado vasoconstritor e reduzida vasodilatação dependente do endotélio quando comparados com estudos realizados em animais saudáveis, além de aumento de estresse oxidativo nos vasos Chirayath. Outros demonstraram que o relaxamento dependente do endotélio no leito vascular do miométrio está prejudicado em mulheres com DMG, o que possibilita o uso de alguns métodos de avaliação endotelial, como o FMD, para avaliar tanto o DMG quanto a PE<sup>22</sup> (C).

O NO exerce um papel fundamental na vasodilatação e tem sua ação ou produção alterados nessas duas patologias. Enquanto na PE há estudos mostrando diminuição da produção de metabólitos do NO, no DMG há diminuição da sua biodisponibilidade e de seu efeito vasodilatador<sup>23</sup> (C). Apesar do mecanismo inicial de lesão do endotélio, uma injúria constante nele gera perda de

função parácrina e metabólica dessa estrutura. Assim, lesões biofísicas, oxidativas ou por inibição enzimática invariavelmente convergiriam para predisposição de toda condição associada à disfunção endotelial<sup>13,19,21</sup> (C).

## Conclusões

A pré-eclâmpsia muitas vezes surge como uma intercorrência isolada na gestação, mas outras vezes aparece como uma complicação do diabetes gestacional. Ambos apresentam órgãos-alvo em comum, sendo esse fato possivelmente explicado pela fisiopatologia, a qual consiste basicamente em lesão endotelial. Se essa lesão inicia o processo ou se ela é consequência e fator de piora, ainda

não está bem esclarecido. No entanto, atualmente, está bem estabelecida a ocorrência de lesão endotelial nessas duas doenças, sendo evidenciada por várias formas de avaliação clínica. Entre elas, fazem parte os marcadores de lesão e de oxidação endotelial como a ADMA, sF1T-1, ICAM 1, VCAM 1 e outros métodos de avaliação clínica, como a tonometria de aplanção e aferição da FMD. Esse último método mostra a redução da vasodilatação reativa nas pacientes afetadas, seja por aumento da produção de NO na pré-eclâmpsia, seja por aumento de sua biodisponibilidade no diabetes gestacional. A lesão endotelial é o fator de convergência das duas doenças, e esse entendimento pode tornar mais fácil a descoberta de métodos de rastreamento precoce, tratamento e prevenção de complicações.

## Leituras suplementares

- World Health Organization. The World health report 2005: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Callow AD. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. In: Catravas JD, Callow AD, Ryan US (eds). Vascular endothelium: mechanisms of cell signaling. Klossos: IOS Press; 1999. p 81-8.
- Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. J Obstet Gynaecol. 2009;29(7):576-82.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. Br J Pharmacol. 2000;130(5):963-74.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. Annu Rev Pathol. 2010;5:173-92.
- Savvidou MD, Geerts L, Nicolaides KH. Impaired vascular reactivity in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(1):84-8.
- Frijns CJ, Kappelle LJ, van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. Stroke. 1997;28(11):2214-8.
- Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med. 1998;105(1A):325-39S.
- Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. Cardiovasc Res. 1997;34(1):55-68.
- Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. Circulation. 1989;79(1):93-100.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol. 1994;24(6):1468-74.
- Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. Hypertension. 1997;30(2 Pt 1):247-51.
- Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care. 1998;21(12):2111-5.
- Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Pietryga M, Brzert J. Maternal endothelial dysfunction and its association with abnormal fetal growth in diabetic pregnancy. Diabet Med. 2011;28(6):692-8.
- Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop preeclampsia. PLoS One. 2011;6(5):e18703.
- Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension. 2008;52(5):873-80.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004;350(7):672-83.
- Haller H, Ziegler EM, Homuth V, Drab M, Eichhorn J, Nagy Z, et al. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. Hypertension. 1997;29(Pt 2):291-6.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuille C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation. 1995;91(5):1314-9.
- Brandão AHF, Lopes APBM, Salomão CMN, Cabral ACV, Leite HV. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial como método de avaliação da função endotelial na pré-eclâmpsia e em gestantes normotensas. RMMG. 2011;21(1):9-13.
- Westermeier F, Puebla C, Vega JL, Fariás M, Escudero C, Casanello P, et al. Equilibrative nucleoside transporters in fetal endothelial dysfunction in diabetes mellitus and hyperglycaemia. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(4):435-49.
- Stanley JL, Sankaralingam S, Baker PN, Davidge ST. Previous gestational diabetes impairs long-term endothelial function in a mouse model of complicated pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;299(3):R862-70.
- Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. Diabetes Care. 2007;30(Suppl 2):S246-50.