

CORRELAÇÃO ENTRE GRAVIDADE DA ASMA, NÍVEIS SÉRICOS DE PLGF E DESFECHOS OBSTÉTRICOS E PERINATAIS NEGATIVOS

Mychele Szenberg Carneiro Campelo¹; Elias Ferreira de Melo Júnior²

¹Estudante do Curso de Medicina - CCS – UFPE; E-mail: mycampelo@gmail.com, ²Docente/pesquisador do Depto Materno Infantil – CCS – UFPE. E-mail: eliasmelojr@yahoo.com.br.

Sumário: Objetivos: Relacionar o PIGF e o sVEGF com a evolução da asma na gravidez, analisar as repercussões da doença sobre parâmetros perinatais e caracterizar os perfis clínico e reprodutivo da população em estudo. Metodologia: Estudo longitudinal e prospectivo, realizado no período entre agosto de 2014 e julho de 2015. A amostra compreendeu 111 gestantes com 20-24 semanas de idade gestacional. As pacientes asmáticas elegíveis para o estudo foram identificadas no setor de Pré-natal do Hospital das Clínicas – UFPE e as não asmáticas em Unidades Básicas de Saúde. Foram avaliadas variáveis clínicas, laboratoriais, obstétricas e perinatais. Resultados: Não foi demonstrada relação entre asma e desfechos gestacionais negativos nem associação entre níveis de PIGF e sVEGF e gravidade da doença. Conclusão: Mais estudos são necessários para obter resultados consistentes sobre o tema.

Palavras-chave: asma; angiogênese; gestação; plgf; vegf

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, não transmissível, relacionada à obstrução reversível das vias respiratórias. Entre as gestantes, é a principal patologia clínica crônica intercorrente, com uma prevalência mundial estimada entre 8 e 13% (MURPHY, 2011). Alguns desfechos obstétricos e perinatais desfavoráveis têm sido descritos como mais frequentes nas gestantes asmáticas, como pré-eclâmpsia, prematuridade, baixo peso ao nascer e restrição de crescimento intrauterino (MURPHY, 2011). Acredita-se que estes desfechos podem estar relacionados ao pobre controle da asma (conduzindo a estados de hipóxia materna) e ao tratamento utilizado. Vários fatores de crescimento estão envolvidos na angiogênese placentária, grande parte pertencente à família do fator de crescimento vascular (sVEGF), como o fator de crescimento placentário (PIGF). O acréscimo do fluxo sanguíneo uteroplacentário com o avançar da gravidez coincide com a queda do VEGF e com o aumento dos valores do PIGF a partir do 2º trimestre (KAUFMANN, 2004). Atualmente, os níveis de PIGF são então entendidos como a representação da angiogênese placentária e de um possível dano endotelial aos vilos (GHOSH, 2013). Sabe-se que o equilíbrio entre os vários fatores angiogênicos depende, em parte, dos teores de oxigênio no vilos placentário: baixos teores de oxigênio aumentam a expressão do sVEGF e diminuem a do PIGF (KINGDOM, 2000). Acreditamos que a asma, na gestação, relaciona-se a níveis mais baixos de PIGF e mais altos de sVEGF e que estes estariam mais alterados conforme a gravidade da doença for maior. Além disso, acreditamos que a asma se relaciona a prematuridade e à hipertensão na gestação. Apesar de existir relação entre hipóxia tecidual e níveis do PIGF, e entre a gravidade da asma (traduzindo episódios de hipóxia materna) e desfechos gestacionais desfavoráveis, há escassez de estudos que avaliem o padrão vascular de gestantes asmáticas. Portanto, o objetivo principal dessa pesquisa é relacionar o PIGF e o sVEGF com a evolução da asma na gravidez.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo longitudinal e prospectivo, realizado no período entre agosto de 2014 e julho de 2015. As pacientes elegíveis para o estudo foram identificadas no setor de Pré-natal do Hospital das Clínicas – UFPE (gestantes asmáticas) e em Unidades Básicas de Saúde (gestantes sem asma). A amostra foi obtida por conveniência, de forma consecutiva, e compreendeu gestantes com 20-24 semanas de idade gestacional. As gestantes asmáticas já eram acompanhadas no HC-UFPE devido à doença.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CEP/CCS) da UFPE (CAAE 13895413.8.0000.5208) por atender às recomendações do Conselho Nacional de Saúde expressas na Resolução 466/2012.

Foi desenvolvido um formulário para a pesquisa, que foi utilizado como instrumento de coleta de dados, sob a forma de entrevista (conduzida pelo discente de iniciação científica e supervisionada pelo orientador). Para preenchimento do formulário, foram necessárias pesagens e aferição de pressão arterial.

A equipe esteve presente no pré-natal de asma do HC-UFPE e nos ambulatórios de USFs de Recife e, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, as pacientes elegíveis foram informadas sobre os objetivos e etapas do estudo. Foram convidadas a participar da pesquisa e, as que aceitaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As pacientes do estudo foram avaliadas mensalmente e no grupo das asmáticas foi também avaliado o grau de controle da asma pelo *Asthma Control Test* (ACT). Para avaliar a angiogênese placentária, foram dosados o PIGF e sVEGF através da técnica ELISA com kits específicos, adquiridos com recursos do edital de Apoio Eventual a Grupos de Pesquisa (PROPESQ/UFPE). Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 3000rpm por dez minutos e mantidas congeladas a -20°C até a obtenção de número suficiente para análise com kit R&D systems, contando com o auxílio dos profissionais do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA). A equipe avaliou novamente a participante no estudo no puerpério. Desfechos maternos e neonatais foram obtidos a partir do resumo de alta hospitalar da paciente e do Cartão da Criança.

Os dados foram analisados pelo software SPSS 21.0. As variáveis quantitativas contínuas foram expressas através da média e desvio-padrão (DP), e as variáveis qualitativas, pelas frequências e porcentagens. A normalidade das medidas do perfil clínico e demográfico, que são quantitativas, foram avaliadas através do teste Kolmogorov-Smirnov. Nos casos em que se apresentou distribuição Gaussiana, foi aplicado o teste *t* de Student, para comparação de dois grupos, e o teste da ANOVA, para a comparação entre três ou mais grupos (nos testes que apresentaram significância, as comparações múltiplas foram realizadas através do teste de Tukey). Nos casos em que não foi indicada a normalidade da variável em estudo, foi aplicado o teste de Mann-Whitney, para a comparação entre dois grupos. A homogeneidade da variância das medidas em estudo será avaliada pelo teste de Levene. A igualdade do perfil das pacientes foi avaliada através do teste Qui-quadrado de Pearson para homogeneidade. Nos casos em que as suposições deste teste não foram satisfeitas, aplicou-se o teste Exato de Fisher. Um *p* inferior a 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídas 53 gestantes asmáticas (Grupo 1) e 58 sem asma (Grupo 2). Em relação às características clínicas das gestantes asmáticas percebemos que a maioria delas foi diagnosticada com asma persistente (48–90,6%) e, neste grau, os subtipos leve, moderada e grave possuíam a mesma prevalência (16–30,2%). A maior parte das gestantes tinha sua doença controlada (33-62,3%). Poucas fizeram uso de corticóide oral (cinco

gestantes, 9,4%) para exacerbações da asma até a metade da gestação e, no serviço, foram prescritos corticóides inalatórios para a maioria (39-26,4%).

Kingdom, em 2000, demonstrou que o equilíbrio entre os vários fatores angiogênicos depende, em parte, dos teores de oxigênio no viló placentário. Concluiu que baixos teores de oxigênio aumentam a expressão do fator de crescimento vascular (VEGF) e diminuem a do fator de crescimento placentário (PIGF). Visto que, na asma, a oferta de oxigênio materno tende a estar diminuída, esperavam-se níveis mais baixos de PIGF e mais altos de VEGF nas gestantes asmáticas. Entretanto, entre 20 e 24 semanas, os níveis de PIGF apresentaram-se maiores nas gestantes asmáticas em relação às não asmáticas ($305,72 \pm 241,31$ e $282,69 \pm 281,82$), assim como o sVEGF apresentou-se menor nas asmáticas ($623,83 \pm 211,74$; $639,65 \pm 263,22$), em relação ao grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa desses fatores angiogênicos nos dois grupos ($p=0,67$ para o PIGF e $p=0,80$ para o VEGF). Acreditamos que um estudo com maior amostra de gestantes assim como a análise do PIGF e VEGF em outras idades gestacionais poderão evidenciar resultados mais consistentes.

Na Tabela 1, mensuramos os valores dos fatores angiogênicos de acordo com o tratamento, controle e gravidade da asma no intervalo entre 20 e 24 semanas de idade gestacional. As gestantes asmáticas que fizeram uso de corticóide inalatório apresentaram níveis menores de PIGF e de sVEGF em relação às que não fizeram uso da medicação. Quanto ao controle da doença, as gestantes com asma controlada apresentaram níveis maiores de PIGF e sVEGF em relação às gestantes com asma não controlada. As gestantes com asma grave apresentaram níveis menores de PIGF e maiores de sVEGF em relação às gestantes com asma não grave. Nenhum dado da tabela, contudo, apresentou significância estatística.

Foram obtidos os dados obstétricos e perinatais de 95 pacientes, 85,6% das participantes (Tabela 2). A maioria das pacientes de ambos os grupos tiveram parto do tipo vaginal. Embora as pacientes asmáticas tenham apresentado maior percentual de partos prematuros e de hipertensão na gravidez do que as não asmáticas, o Teste qui quadrado de Pearson mostrou que o diagnóstico de asma não interferiu com tais desfechos negativos.

Tabela 1. Média dos valores do PIGF e sVEGF de acordo com tratamento, controle e gravidade da asma no 2º trimestre.

Variáveis	Asma (\pm DP)		Não asma (\pm SD)	CIs x Não CIs ^d	CIs x Não Asma ^d	Não ICs x Não Asma ^d	Comparação entre os grupos ^e
	CIs	Não CIs					
PIGF^a	303,08 $\pm 247,33$	310,56 $\pm 240,56$	282,69 $\pm 281,82$	0,93	0,73	0,70	0,91
sVEGF^a	616,15 $\pm 202,43$	637,91 $\pm 399,64$	639,65 $\pm 263,22$	0,83	0,72	0,99	0,95
Variáveis	Controlada ^b	Não controlada	Não asma	Control. X Não control. ^d	Contro l x Não asma ^d	Ñ control. x Ñ asma ^d	Comparação entre os grupos ^e
PIGF	306,51 $\pm 263,15$	304,59 $\pm 215,89$	282,69 $\pm 281,82$	0,98	0,71	0,74	0,91
sVEGF	650,23 ($\pm 339,48$)	586,13 ($\pm 174,88$)	639,65 ($\pm 263,22$)	0,52	0,90	0,48	0,77

Variáveis	Grave ^c	Não grave	Não asma	Grave x Não grave ^d	Grave x Não asma ^d	Ñ grave x Ñ asma ^d	Comparação entre os grupos ^e
PIGF	260,45 ±188,8	370,40 ±296,75	282,69 ±281,82	0,23	0,70	0,24	0,34
sVEGF	650,6 ±199,6	585,61 ±375,12	639,65 ±263,22	0,52	0,87	0,56	0,77

Resultados de 34 testes do Grupo 1 e 39 do Grupo 2 no intervalo entre 20 e 24 semanas de idade gestacional. DP, desvio padrão; PIGF, fator de crescimento placentário; sVEGF, fator de crescimento vascular solúvel; CI, corticoide inalatório; ^aValores em pg/mL. ^bEscore ACT ≥ 16. ^cAsma persistente moderada ou grave. ^dTeste *t* de Student. ^eTeste ANOVA one-way.

Tabela 2. Dados obstétricos e perinatais das participantes do estudo.

Variáveis	Asma	Não Asma	Total	Qui Quadrado
Parto Vaginal	23 (51%)	30 (60%)	53 (55,80%)	0,38
Prematuridade	3 (6,60%)	1 (2%)	4 (4,20%)	0,26
Hipertensão	10 (22,20%)	5 (10%)	15 (15,80%)	0,10

Dados obstétricos e perinatais de 45 gestantes asmáticas e 50 não asmáticas.

CONCLUSÕES

O presente estudo não demonstrou a necessidade de utilizar os marcadores pesquisados - o PIGF e o sVEGF) - para determinar a evolução da asma na gravidez, o que permite, em um primeiro momento, dispensar a utilização desses testes na prática clínica. Não obstante, esse trabalho não permite a exclusão definitiva dos marcadores, mas reforça a necessidade de aprofundamento na análise de sua efetividade, através de novos estudos, que possam avaliar com mais detalhes o impacto da asma nos desfechos perinatais e a importância dos marcadores disponíveis para profilaxia secundária.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao PIBIC, aos funcionários do LIKA Dra. Valdência Souza e Roeckson Silva; à Dra. Débora Leite, essencial para a realização e condução da pesquisa; à funcionária do laboratório Elisângela e à colega Maria Claudia Ralino.

REFERÊNCIAS

- Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013;39(5):881-90.
- Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004;25(2-3):114-26
- Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000;92(1):35-43
- Murphy VE, Namazy J a, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118(11):1314-23.