



COMENTÁRIO EDITORIAL

Pré-eclâmpsia: uma síndrome fascinante com *stress* oxidativo, mas não só



Preeclampsia: a fascinating syndrome due not only to oxidative stress

Jorge Polónia

Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Disponível na Internet a 3 de agosto de 2016

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome clínica específica da gravidez, cujo diagnóstico se baseia no aparecimento de hipertensão (TA > = 140/90 mm Hg) e proteinúria (> 300 mg/24 h) após as 20 semanas de gestação ou, excepcionalmente, imediatamente após o parto. A PE ocorre em 4-8% das gestações e constitui a principal causa de morbimortalidade perinatal. A PE pode ser considerada uma doença sistémica com acentuado componente inflamatório, antiangiogénico e de produção aumentada de autoanticorpos¹⁻³. A redução da irrigação sanguínea da placenta é a base da PE. Sem placenta (ou restos placentários) não há PE, mas pode haver PE sem feto, como ocorre na PE que complica a mola hidatiforme. Tem sido genericamente aceite (para revisão ver⁴) que na PE a isquemia placentária é o achado central da doença que resulta de alterações do processo fisiológico de invasão da camada interna da parede uterina pelo trofoblasto extra viloso, ao que se associa um desequilíbrio imunológico, com aumento da proporção entre células T CD4/células T reguladoras. Este desequilíbrio gera, entre outras perturbações, um processo inflamatório crónico, caracterizado por libertação de citocinas pró-inflamatórias e de auto-anticorpos, bem como desenvolvimento de *stress* oxidativo e disfunção endotelial. O processo pró-inflamatório e antiangiogénico perpetua a isquemia placentária, que facilita a formação e libertação de material sincicial e radicais livres de oxigénio. Estes, na ausência de capacidade tecidual antioxidante adequada, irão agravar o ciclo pró-inflamatório e de lesão tecidual,

bem como gerar inoportuna ativação dos leucócitos, agregação plaquetária e vasoconstrição, levando à agressão sistémica de vários tecidos maternos. Alguns autores⁵ verificaram que as mulheres com PE exibem, desde as 16 semanas de gestação, níveis mais elevados do malonildialdeído e da peroxidase do glutatião, uma diminuição da superóxido dismutase, bem como uma menor expressão placentária do glutatião e da peroxidase do glutatião, o que representa a presença de um aumento do *stress* oxidativo. Embora o *stress* oxidativo pareça estar invariavelmente presente na deterioração homeostática, na disfunção endotelial, na produção placentária de fatores antiangiogénicos (p. ex.: sFlt-1)⁶ e na fisiopatologia da PE, permanece a dúvida se constitui uma causa, um epifenómeno ou uma consequência da deterioração nosológica presente. No primeiro caso, seria defensável considerar os radicais livres de oxigénio como um vilão e, conseqüentemente, um potencial alvo terapêutico, justificando a procura de intervenções capazes da sua neutralização. É nesta perspetiva que se situa o interessante trabalho de Menezes de Oliveira et al., publicado na RPC⁷. Os autores partem da convicção de que o *stress* oxidativo assume um papel determinante na etiopatogenia da PE, pelo que uma alimentação deficitária em nutrientes antioxidantes seria um fator de suscetibilidade e de agravamento a doença, suscetível de ser corrigido. Ou seja, acreditam os autores que a suplementação alimentar desses nutrientes poderia constituir um fator protetor neutralizante desse excesso de radicais livres de oxigénio. Assim, os autores pretenderam avaliar a ingestão e o coeficiente de variabilidade de nutrientes antioxidantes, em 90 mulheres com PE e em 90 mulheres sem PE, através

Correio eletrónico: jjpolonia@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.06.002>

0870-2551/© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

de dois questionários alimentares com posteriores ajustes das calorias e dos nutrientes, bem como através de um questionário validado de frequência de consumo alimentar de nutrientes antioxidantes. Observou-se globalmente, nas mulheres com PE e sem PE, um consumo alimentar insuficiente dos antioxidantes: vitaminas A e E, selénio, zinco e cobre, e maior consumo de leite, tomate e ovos, embora a ingestão de vitamina A fosse ainda menor nas PE *versus* mulheres sem PE. O estudo⁷ pretende concluir que o consumo de nutrientes antioxidantes pelas gestantes com PE é inadequado, ao que se soma a elevada variabilidade diária na sua ingestão. Porém, em boa verdade, o *stress* oxidativo preenche somente uma das várias teorias dos mecanismos etiopatogénicos da PE. O facto de existirem biomarcadores de *stress* oxidativo na PE (oriundos da placenta e/ou presentes no sangue materno) não assegura (somente sugere) um eventual papel etiopatogénico do *stress* oxidativo na PE. Por outro lado, apesar de algumas tentativas, numa meta-análise de 15 estudos aleatorizados⁸ não foi possível demonstrar que a utilização de antioxidantes (na forma de suplementos, medicamentos ou alimentos) fosse capaz de convincentemente prevenir, retardar a PE ou melhorar a morbidade materno-fetal que lhe está associada. Ou seja, as provas que corroboraram a teoria, de que é possível corrigir um eventual *stress* oxidativo na PE com medicamentos ou alimentos, são, de momento, débeis ou mesmo ausentes. Há até trabalhos⁹ que sugerem um efeito inconveniente da suplementação com vitaminas C e E na PE. Contudo, o facto de o tratamento antioxidante falhar não exclui definitivamente a possível participação na doença do *stress* oxidativo. No estudo presente, há outra dúvida pendente que não é totalmente esclarecida, i.e., se o *deficit* alimentar em nutrientes antioxidantes é específico das mulheres com PE ou, pelo contrário, é generalizado a todas as mulheres com baixo nível socioeconómico da região onde o estudo foi efetuado, ou seja, não representando assim uma característica alimentar específica das mulheres com PE. De facto, foram observadas em ambos os grupos de gestantes, com e sem PE, baixas médias de consumo de antioxidantes (vitamina A, selénio, zinco e cobre) e elevados coeficientes de variabilidade no consumo destes nutrientes, apesar do maior consumo de vitamina A e selénio nas mulheres sem PE. Ou seja, as diferenças do consumo de antioxidantes das doentes com PE, relativamente à população sem PE, são efetivamente ténues. É pena que não haja referência alguma aos dados antropométricos das doentes estudadas (p. ex. IMC, pressão arterial), ao tempo de gestação, à semana gestacional de diagnóstico da PE, aos antecedentes obstétricos, etc. Para além disso, teria sido de grande valor saber quais os desfechos materno-infantis perinatais (pressão arterial, albuminúria, edemas, convulsões, tempo de gestação, prematuridade, taxas de cesariana, morbidade perinatal de mãe e filhos, etc.), em função de diferentes teores ingeridos dos vários nutrientes antioxidantes. É verdade que a suplementação de L-arginina (precursor do NO) por via alimentar parece poder prevenir a PE em gravidezes de alto risco¹⁰ (por provável reversão da disfunção endotelial), mas

tal obviamente não prova que esta proeza tenha decorrido de efeitos antioxidantes. Em resumo, vários dados apontam para a presença de manifestações de *stress* oxidativo na PE. Pelo menos experimentalmente, existe um corpo de doutrina que relaciona o *stress* oxidativo aumentado na PE e a demonstrada baixa capacidade antioxidante do trofoblasto com inflamação, apoptose, disfunção endotelial, fatores antiangiogénicos, etc., mas a verdade é que, pelo menos até hoje, os instrumentos antioxidantes disponíveis não conseguiram produzir benefícios nos vários estádios de desenvolvimento da PE. De qualquer forma, o risco de complicações materno-fetais da PE, a sua complexidade fisiopatológica, o fascínio do seu modelo de compreensão e a escassez atual de meios de prevenção e tratamento, justificam e estimulam a prossecução de estudos como o presente, no sentido da abertura de novos caminhos conducentes à sua compreensão e controlo.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Referências

1. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130:409–19.
2. Lash GE, Otun HA, Innes BA, et al. Interferon-gamma inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *FASEB J*. 2006;20:2512–8.
3. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:656–63.
4. De Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32:609–16.
5. D'Souza V, Rani A, Patil V, et al. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38:225–32.
6. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:9–23.
7. Oliveira A, Santos A, Bezerra A, et al. Ingestão e coeficiente de variabilidade de nutrientes antioxidantes por gestantes com pré-eclâmpsia. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:469–76.
8. Salles AM, Galvao TF, Silva MT, et al. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:243476.
9. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202, 239 e1- e10.
10. Camarena Pulido EE, Garcia Benavides L, Panduro Baron JG, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: a double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35:217–25.