

Estudo da Reatividade Vascular Induzida pelo Estresse Mental na Gravidez de Mulheres Portadoras de Estenose Mitral

Vascular Reactivity Response to Mental Stress in Pregnant Women with Mitral Stenosis

Walkiria Samuel Avila, Osmar Araújo Calil, Ivani C. Trombetta, Carlos Eduardo Negrão, Max Grinberg, Marcelo Zugaib, José Antonio Franchini Ramires
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP

OBJETIVO

Estudar a reatividade vascular mediante a análise do fluxo sanguíneo e da resistência vascular periférica em repouso e estresse mental na gravidez de mulheres com estenose mitral.

MÉTODOS

Foram estudadas 22 mulheres portadoras de estenose mitral, 13 grávidas (GE) e 9 não-grávidas (EM), e 9 gestantes saudáveis voluntárias (GN). Na gestação, 9 (GEB) das 13 do GE necessitaram de betabloqueador e 4 restantes (GESB) evoluíram sem medicação. A plestimografia em repouso e sob estresse mental analisou o fluxo sanguíneo muscular, resistência vascular periférica (RVP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) na gestação e no puerpério.

RESULTADOS

Na gestação do GESB, os valores do fluxo sanguíneo muscular e da FC foram maiores em 1,6% e 20,5% ($p = 0,05$), e os da RVP e da PAM foram menores em 19,3% e 4,4%, respectivamente, em comparação ao puerpério; no estresse mental, o fluxo sanguíneo muscular aumentou em 55,9%, a FC reduziu em 30,2% e houve semelhança da RVP e PAM. No GEB, os valores do fluxo e da FC foram maiores em 5,9% e 14,9% ($p = 0,001$) e os da PAM e da RVP menores em 10,3% e 9,1%, respectivamente, quando comparados ao puerpério; no estresse mental o fluxo e a PAM aumentaram em 69,8% e 174,1%, respectivamente, a FC foi semelhante e a RVP reduziu em 53,7%. O estudo comparativo mostrou que no grupo GN o fluxo sanguíneo muscular foi maior, a RVP menor e houve semelhança na PAM e FC em relação ao grupo GE e que os grupos GE, GN, EM apresentaram semelhança na resposta ao estresse mental.

CONCLUSÕES

A reatividade vascular na gestação de mulheres com estenose mitral foi preservada e a análise das medidas mostrou valores menores de fluxo sanguíneo muscular e maiores da RVP quando comparados às gestantes saudáveis.

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez, estenose mitral, reatividade vascular.

OBJECTIVE

To study vascular reactivity according to the analysis of blood flow and peripheral vascular resistance at rest and during mental stress in pregnant women with mitral stenosis.

METHODS

Twenty two women with mitral stenosis, 13 of whom were pregnant (PS) and 9 were non-pregnant (MIS), and 9 healthy pregnant women (NP) were studied. During gestation, 9 out of the 13 patients of the PS group required a beta-blocker (PSB) and the remaining 4 progressed without medication (PSWB). Plethysmography at rest and during mental stress analyzed muscle blood flow, peripheral vascular resistance (PVR), mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) during gestation and puerperium.

RESULTS

During gestation of PSWB, muscle blood flow and HR were higher in 1.6% and 20.5% ($p = 0.05$), and PVR and MAP were lower in 19.3% and 4.4%, respectively, in comparison to the puerperium; during mental stress, the muscle blood flow increased by 55.9%, HR decreased by 30.2% and PVR and MAP were similar. In PSB, muscle blood flow and HR were greater in 5.9% and 14.9% ($p = 0.001$) and MAP and PVR were lower in 10.3% and 9.1%, respectively, when compared to the puerperium. During mental stress, muscle blood flow and MAP increased by 69.8% and 174.1%, respectively. HR was similar and PVR decreased by 53.7%. The comparative study showed that in the NP group the muscle blood flow was higher, PVR was lower, and MAP and HR were similar in relation to the PS group, and that the PS, NP, MIS groups had a similar response to mental stress.

CONCLUSIONS

Vascular reactivity in pregnant women with mitral stenosis was preserved and the analysis of measurements showed lower values of muscle blood flow and higher values of PVR when compared to those of healthy pregnant women.

KEY WORDS

Pregnancy, mitral stenosis, vascular reactivity.

Correspondência: Walkiria Samuel Avila • Rua Apiacás, 688/31 - 05017-020 - São Paulo, SP
E-mail: walkiria@incor.usp.br Recebido em 18/11/05 • Aceito em 12/01/06

O ciclo gravídico-puerperal provoca importantes e transitórias modificações cardiocirculatórias¹ no organismo da mulher. A partir do sétimo dia de fecundação², o débito cardíaco e a resistência vascular periférica sofrem adaptações às demandas metabólicas e hormonais e à circulação uteroplacentária, com o propósito de manter o adequado desenvolvimento fetal.

À luz dos conhecimentos atuais, as variações da resistência vascular periférica (RVP) na gestação não são causadas apenas pelas alterações do plexo uterino, mas também por hormônios como estrogênio, prolactina e prostaglandinas circulantes, responsáveis pela redução da resposta vascular à angiotensina³.

Sabe-se ainda que decréscimo na síntese de prostaglandinas ou aumento de seu metabolismo pode resultar em incremento da reatividade vascular à angiotensina II⁴, característica observada, por exemplo, nas síndromes hipertensivas da gravidez⁵.

Outra situação clínica que tem despertado interesse é o estudo da reatividade vascular em repouso e sob estresse na identificação de marcadores de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Middlekauff e cols.⁶, em estudo controlado do fluxo sanguíneo do antebraço utilizando o pletismógrafo, e da reatividade muscular pela eletromiografia sob estresse mental, em pacientes com ICC, verificaram significativo aumento da atividade simpática tanto em repouso como sob estresse mental, quando comparados a voluntários saudáveis, e ainda observaram a redução da RVP nos dois grupos, embora com maior intensidade no grupo controle.

Conhecendo-se esses dados, seria desejável que eles fossem aplicados em pacientes cardiopatas, dadas as diferenças nas fases da história natural das cardiopatias e as adaptações da RVP na gravidez. A literatura, contudo, carece de estudos sobre o comportamento da RVP durante a gestação em portadoras de cardiopatias. Destaca-se, nesse aspecto, a estenose mitral, representante do maior contingente de mulheres com doença valvar na idade fértil e associada a elevados percentuais, que chegam a variar de 5% a 30%, de complicações cardiovasculares^{7,8} prevalecendo o desenvolvimento de congestão pulmonar como a maior causa de mortalidade.

Dado o desconhecimento dos parâmetros hemodinâmicos que possam ser correlacionados com a evolução e o prognóstico da gravidez em mulheres portadoras de estenose mitral, elegemos o estudo do comportamento da RVP para colher informações que possam vir a ser aplicadas na prática médica diária.

OBJETIVOS

Estudar a reatividade vascular na gestação de mulheres portadoras de estenose mitral, mediante a análise do fluxo sanguíneo e da RVP em repouso e induzida pelo estresse mental.

MÉTODOS

Foram estudadas prospectivamente 31 mulheres em idade reprodutiva acompanhadas no ambulatório do InCor, divididas em três grupos: grupo GE integrado por 13 gestantes portadoras de estenose mitral isolada; grupo GN composto por 9 gestantes normais; e grupo EM constituído por 9 mulheres não-grávidas portadoras de estenose mitral isolada.

Todas as pacientes estavam em classe funcional (CF) I/II, de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA), e em ritmo sinusal, registrado pelo eletrocardiograma (ECG). As portadoras de estenose mitral utilizavam penicilina benzatina na dose profilática para doença reumática e apresentavam área valvar mitral abaixo de 1,5 cm², estimada pelo ecocardiograma Doppler (ECO). Nos grupos GN e GE, o estudo se iniciou entre 16 e 24 semanas de gestação. Todas tiveram informação detalhada sobre o protocolo e o consentimento pós-informado foi assinado antes do início do estudo. A pesquisa teve aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os critérios de não-inclusão foram: idade inferior a 18 ou superior a 40 anos; CF IV (NYHA); fibrilação atrial, lesão cardíaca estrutural concomitante; antecedentes de tromboembolismo, doença vascular periférica ou doença pulmonar; hipertensão arterial, diabetes melito e tabagismo.

Protocolo clínico - As pacientes se submeteram à avaliação clínica mensal, quando foi analisada a CF (NYHA), no terceiro trimestre da gravidez e no puerpério nos grupos de gestantes, e no momento da primeira consulta no grupo EM. Foram considerados como eventos clínicos finais: insuficiência cardíaca congestiva, acidente tromboembólico, arritmia cardíaca e endocardite infecciosa. Os exames eletrocardiográficos e ecocardiográficos Doppler foram realizados no momento da inclusão das pacientes no protocolo com a finalidade de se estudar as modificações do ritmo cardíaco e as medidas da área valvar mitral (AVM), calculada pelo *pressure half time*.

Protocolo hemodinâmico - Os parâmetros hemodinâmicos estudados foram os seguintes: fluxo sanguíneo muscular do antebraço e resistência vascular periférica, pressão arterial média e frequência cardíaca registrados nas fases de repouso e de estresse mental e em duas etapas para os grupos GE e GN, isto é, entre a 28^a e a 32^a semanas de gestação e no puerpério, e, para o grupo EM, somente no momento da inclusão no protocolo.

A avaliação da resistência vascular periférica do antebraço (RVP) foi efetuada de modo não-invasivo, pela técnica de pletismografia de oclusão venosa com o braço esquerdo elevado. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão

e a um aparelho pletismógrafo (Hokanson AG-101), era colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial. O manguito ao redor do pulso foi inflado a um nível supra-sistólico 1 minuto antes do início das medidas e em intervalos de 15 s, enquanto o manguito na parte superior do braço foi inflado acima da pressão venosa por um período de 7 a 8 s. A RVP foi calculada por meio da relação entre a pressão arterial média (mmHg) e o fluxo sanguíneo (ml/min/100 ml) no antebraço, da seguinte forma: $RVP = PAM \text{ (mmHg)} / \text{fluxo sanguíneo (ml/min/100 ml)}$.

Durante o exame com o pletismógrafo realizou-se o teste de estresse mental aplicado através de cores (*Stroop color word test*), que consistiu na leitura rápida e em voz alta, pela participante, da cor da palavra escrita numa tabela com uma série de nomes de cores impressos com tintas diferentes daquela do significado da palavra. Esse procedimento foi realizado durante 3 min, período de repouso (basal) e seguido de 4 min de teste de cores (estresse). Ao final, foi perguntado a cada uma o grau de dificuldade do teste de cores, de acordo com graus de dificuldade estabelecidos: 0 = não-estressante; 1 = pouco stressante; 2 = stressante; 3 = muito stressante e 4 = extremamente stressante.

O comportamento do estresse mental (SM) foi avaliado através da diferença entre a média da fase basal e o valor do primeiro minuto do estresse mental, considerado em nosso estudo como o valor de pico do teste: $SM = \text{média do basal (MB)} / \text{primeiro momento do estresse mental (M1)}$.

As pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram aferidas continuamente durante o exame utilizando-se um manguito conectado a um monitor Ohmeda 2300 Finapress, e a frequência cardíaca (FC) foi obtida em traçado eletrocardiográfico registrado em computador, ambas analisadas em programa específico (AT/CODAS).

Análise estatística - Foram utilizados os cálculos das médias e desvio padrão, a análise de variância (ANOVA) na comparação entre os grupos (GE, GN e EM) e fases (gestação e puerpério), a de covariância (ANCOVA) na comparação dos parâmetros do comportamento do estresse (média do basal menos o primeiro momento do estresse) para os fatores: grupos, fases e sua interação, e

posteriormente os testes t de independência e t pareado na comparação entre as diferenças dos grupos (dois a dois) e entre as diferenças do comportamento na gestação e puerpério, respectivamente. O pacote estatístico SPSS – *Statistical Package Social Science* Versão 8.0 (1997) foi utilizado nessas análises, fixando-se um nível de significância em 0,05.

RESULTADOS

Análise da casuística - No decorrer da gestação 9 das 13 pacientes do grupo GE tiveram indicação terapêutica do betabloqueador por piora da CF; portanto, o grupo GE foi subdividido em dois subgrupos distintos: GEB composto por 9 gestantes em uso do betabloqueador, sendo o propranolol selecionado em dose diária não superior a 80 mg, e GESB composto por 4 gestantes sem o uso de betabloqueador.

A descrição e comparação entre os grupos quanto a idades e medidas ecocardiográficas realizada no início do estudo mostrou que a idade do grupo EM foi maior do que o GN (tab. 1). A análise da CF (NYHA) verificou que as 9 gestantes do grupo GN mantiveram CF I/II na gestação e puerpério; entre as 9 pacientes do subgrupo GEB, 7 evoluíram para a CF III durante o estudo e uma paciente do grupo EM, as restantes do subgrupo GESB e do grupo EM mantiveram-se em CF I/II durante todo o estudo. A análise estatística entre as variáveis ecocardiográficas foi realizada somente entre os grupos com estenose mitral, ou seja, GE e EM. Não foram registradas complicações como tromboembolismo, endocardite infecciosa ou congestão pulmonar durante o estudo.

Análise comparativa dos parâmetros hemodinâmicos nos grupos e subgrupos em repouso e estresse

Grupo gestante normal (entre gestação e puerpério) - No repouso houve diferença significativa para as variáveis: fluxo sanguíneo muscular, que foi maior em 21,3% ($p = 0,003$); RVP que foi menor em 31,3% ($p = 0,023$) e FC maior em 13,1% ($p = 0,018$) durante a gestação, enquanto a PAM manteve-se semelhante nas duas etapas de estudo (tab. 2). Na fase de estresse verificou-se que na gestação o fluxo sanguíneo muscular e a PAM elevaram-se em 34,4% ($p = 0,489$) e 348%

Tabela 1 – Análise comparativa de idades e medidas ecocardiográficas

Grupos	GEB	GESB	GN	EM	p
Nº pacientes	9	4	9	9	
Idade (anos)	30,7 ± 1,1	28,3 ± 1,7	27,0 ± 1,3	35,0 ± 1,6	< 0,01
AVM (cm ²)	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,1	3,4 ± 2,1	1,3 ± 0,2	ns
GM (mmHg)	11,5 ± 0,9	9,0 ± 1,1	-	9,2 ± 0,9	ns
PSVD (mmHg)	57,7 ± 9,3	41,6 ± 7,2	18,6 ± 0,9	42,6 ± 2,7	ns
AE (mm)	50,6 ± 1,8	45,3 ± 3,2	29,8 ± 0,8	50,0 ± 1,9	ns
FE%	68,9 ± 0,7	70,7 ± 1,8	71,3 ± 1,2	71,0 ± 1,1	ns

Idade (média e desvio-padrão); AVM- área valvar mitral; GM- gradiente médio do fluxo transvalvar mitral; AE- átrio esquerdo; FE- fração de ejeção ventricular esquerda; p- significância estatística; ns- não-significativo. A análise estatística das medidas de ecocardiograma foi realizada entre os grupos GEB, GESB e EM.



Tabela 2 – Comparação dos parâmetros hemodinâmicos do grupo GN durante gestação e puerpério, em repouso e sob estresse

Parâmetros	Gestação	Puerpério		% de variação	Valor de p
		Em repouso			
Fluxo	2,86 ± 0,12	2,25 ± 0,18		21,3 ↑	0,003
RVP	30,89 ± 2,09	40,55 ± 4,33		31,3 ↓	0,023
PAM	85,92 ± 3,78	86,04 ± 4,59		0,1 ↓	0,750
FC	84,23 ± 3,28	73,19 ± 3,34		13,1 ↑	0,018
Sob estresse					
Fluxo	1,35	1,07		34,4 ↑	0,489
RVP	-5,91	-11,35		42,9 ↑	0,280
PAM	12,23	2,38		348,0 ↑	0,048
FC	6,52	6,25		8,4 ↑	0,917

↑ aumento e ↓ redução, na gestação em relação ao puerpério; p- valor estatístico de significância; Fluxo- medido em ml/min/100 ml; PAM- pressão arterial média em mmHg; FC- frequência cardíaca em batimentos por minuto; RVP- resistência vascular periférica em mmHg/ml/minuto/100 ml.

(p = 0,048), respectivamente, enquanto a RVP teve redução no puerpério em 42,9% (p = 0,280) e a FC foi semelhante nas duas etapas do estudo (tab. 2).

Subgrupo de estenose mitral sem uso betabloqueador (gestação e puerpério) - No repouso, o fluxo sanguíneo muscular foi maior em 1,6% (p = 0,866) e a FC em 20,5% (p = 0,057), enquanto a RVP e a PAM foram menores em 19,3% (p = 0,647) e 4,4% (p = 0,119), respectivamente, em relação ao puerpério. No estresse, houve incremento do fluxo sanguíneo muscular em 55,9% (p = 0,118) e da FC em 30,2% (p = 0,228), e houve semelhança da RVP e PAM nas duas etapas do estudo (tab. 3).

Subgrupo de estenose mitral em uso de betabloqueador (gestação e puerpério) - No repouso, o fluxo sanguíneo

muscular foi maior em 5,9% (p = 0,857), e a PAM e a RVP foram menores em 10,3% (0,531) e 9,12% (0,922), respectivamente, na gestação; contudo, houve elevação significativa da FC na gestação em 14,9 % (p = 0,001). No estresse o fluxo sanguíneo muscular elevou-se em 69,8% (p = 0,436), a FC foi semelhante, a RVP reduziu em 53,7% (p = 0,576) e a PAM elevou em 174,1% (p = 0,571) (tab. 3).

Grupo estenose mitral não-grávida (estresse e repouso) - houve significativa elevação de 75,3% do fluxo sanguíneo muscular (p = 0,001), de 3,8% da PAM, (p = 0,011) e de 20,5% da FC (p = 0,001), bem como redução de 38,1% da RVP (p < 0,0001) durante o estresse em relação ao repouso (tab. 4).

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros dos subgrupos GESB e GEB durante gestação e puerpério, em repouso e sob estresse

Etapas	Gestação		Puerpério		% de variação		Valor de p	
	GESB	GEB	GESB	GEB	GESB	GEB	GESB	GEB
Repouso								
Fluxo	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,5	2,0 ± 0,2	1,6 ↑	5,9 ↓	0,866	0,857
RVP	39,7 ± 4,6	43,1 ± 5,6	47,4 ± 15,6	46,9 ± 6,8	19,4 ↑	9,1 ↓	0,647	0,922
PAM	82,5 ± 4,1	81,6 ± 5,2	86,1 ± 4,6	90,0 ± 2,8	4,4 ↑	10,4 ↑	0,119	0,531
FC	86,6 ± 2,8	81,6 ± 4,4	68,8 ± 6,4	71,0 ± 5,2	20,6 ↓	14,9 ↓	0,057	0,001
Estresse								
Fluxo	1,61	1,07	0,71	0,63	55,9 ↑	69,8 ↓	0,118	0,436
RVP	- 12,07	- 13,23	- 11,91	- 8,61	1,3 ↓	53,7 ↓	0,979	0,576
PAM	6,44	4,33	6,10	1,58	5,3 ↓	174,1 ↓	0,753	0,571
FC	8,27	2,71	10,7	2,60	30,2 ↑	4,2 ↓	0,228	0,847

↑ aumento e ↓ redução, na gestação em relação ao puerpério; p- valor estatístico de significância; Fluxo- aferido em ml/min/100 ml; PAM- pressão arterial média em mmHg; FC- frequência cardíaca em batimentos por minuto; RVP- resistência vascular periférica em mmHg/ml/minuto/100 ml.

Tabela 4 – Medidas tomadas no repouso e sob estresse no grupo EM

Grupo	Fluxo (ml/min/100ml)	RVP (mmHg/ml/min/100ml)	PAM (mmHg)	FC (btm)
Basal	2,39 ± 0,23	39,45 ± 3,00	88,74 ± 4,03	73,84 ± 2,46
M1	4,19 ± 0,55	24,41 ± 2,82	92,16 ± 4,73	88,97 ± 4,70
Estresse	1,80	-15,04	3,42	15,13
% variação	↑ 75,31	↓ 38,12	↑ 3,85	↑ 20,49
Valor de p	0,001	0,0001	0,011	0,001

Estresse- (Basal-M1); M1- primeiro minuto do estresse; Basal- média dos 3 minutos do estresse %l = percentagem do estresse; p- significância.

Análise comparativa dos parâmetros hemodinâmicos entre os grupos e subgrupos

Entre subgrupos de gestantes com estenose mitral em uso (GEB) ou não de betabloqueador (GESB) - No repouso verificou-se semelhança quanto aos valores das variáveis fluxo sanguíneo muscular, RVP, PAM, e discreta elevação da FC no grupo GESB ($p = 0,490$) durante a gestação, enquanto no puerpério os subgrupos foram semelhantes. No estresse verificou-se aumento da FC ($p = 0,490$) no GESB, porém não significante (tab. 3).

Entre o grupo GN e subgrupos GEB e GESB - No repouso mostrou que na gestação o fluxo sanguíneo muscular foi maior no grupo GN ($p = 0,045$) em relação aos dois subgrupos (fig. 1A); a RVP teve valor menor no grupo GN ($p = 0,059$) (fig. 1B); e a PAM e a FC não apresentaram diferença entre os grupos e subgrupos estudados (figs 1C e 1D). No puerpério os grupos e subgrupos apresentaram semelhança entre si quanto aos parâmetros analisados (fig. 1 A,B,C,D).

Entre os grupos GN e EM e subgrupos GESB e GEB - (dados de puerpério) verificou-se que os grupos foram semelhantes tanto no período de repouso como no de estresse para os parâmetros fluxo sanguíneo muscular (fig. 2A), RVP (fig. 2B), PAM (fig. 2C) e FC (fig. 2D). A análise de covariância dos parâmetros na primeira fase de

estresse mental comparado aos de repouso nos grupos GN e subgrupos GESB, GEB, nas etapas gestação e puerpério, mostrou significância quanto ao fluxo ($p = 0,006$), RVP ($p = 0,003$); PAM ($p < 0,001$) e FC ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

O aprimoramento dos conhecimentos sobre os aspectos fisiológicos da gestação e sua interação com o comportamento hemodinâmico das cardiopatias tem contribuído para a redução da morbidade e mortalidade materna no ciclo gravídico-puerperal

Na estenose mitral, o alarmante percentual de 86% de agravamento da classe funcional de I/II para III/IV no decorrer do segundo e terceiro trimestres da gravidez, documentado por Avila e cols.⁷, ilustra a expressividade clínica imposta pela sobrecarga cardiocirculatória decorrentes das alterações hemodinâmicas na gravidez.

Esses dados mostram com clareza que a gravidez é um dos fatores potenciais de agravamento clínico da lesão mitral no decorrer da sua história natural. Assim, a identificação de variáveis de prognóstico como idade, classe funcional, fibrilação atrial, ICC, edema agudo de pulmão, hipertensão arterial pulmonar, sobrecarga ventricular direita e área valvar tem contribuído para a estratificação do risco de mulheres com estenose mitral na gravidez^{8,9}.

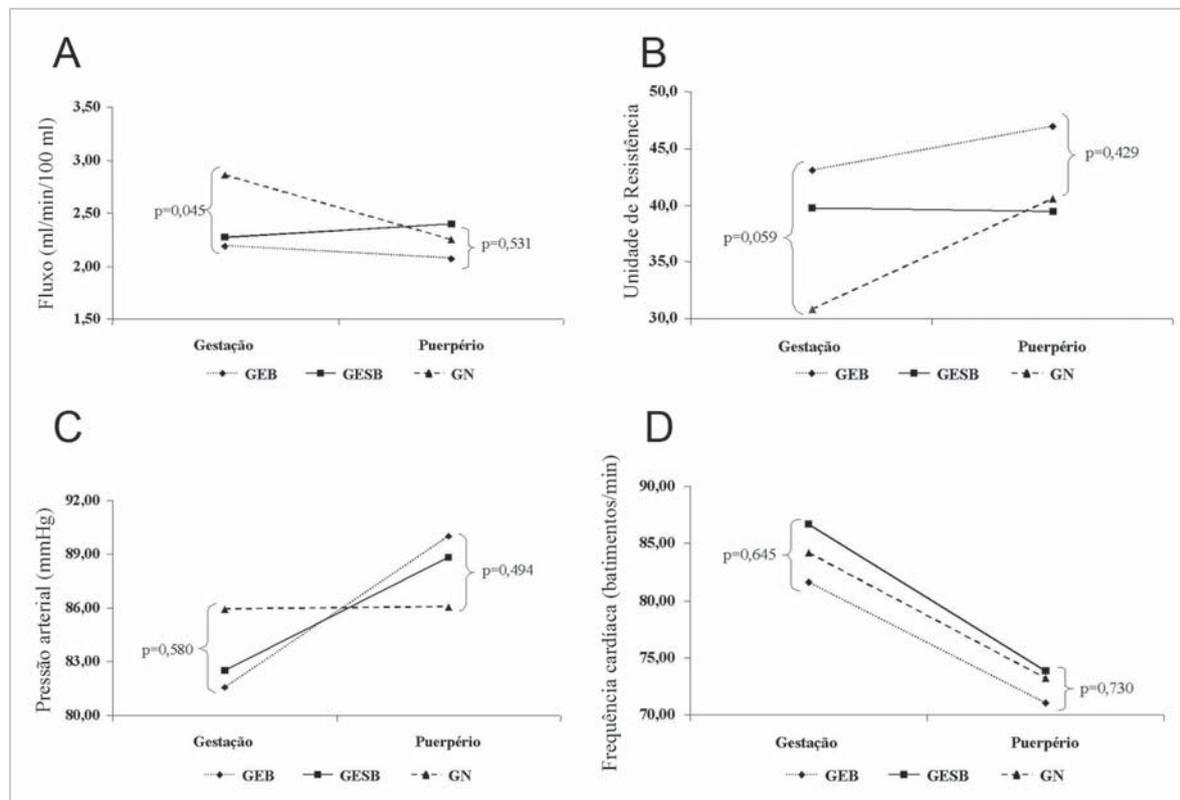


Fig. 1 – Comparação das variáveis entre gestação e puerpério no repouso entre os subgrupos GEB e GESB e grupo GN. GEB- gestante portadora de estenose mitral em uso de betabloqueador, GESB- gestante portadora de estenose mitral sem betabloqueador e GN- gestante saudável; Fluxo- ml/min/100 ml; PAM mmHg; RVP mmHg/ml/minuto/100ml; FC- batimentos/minuto.

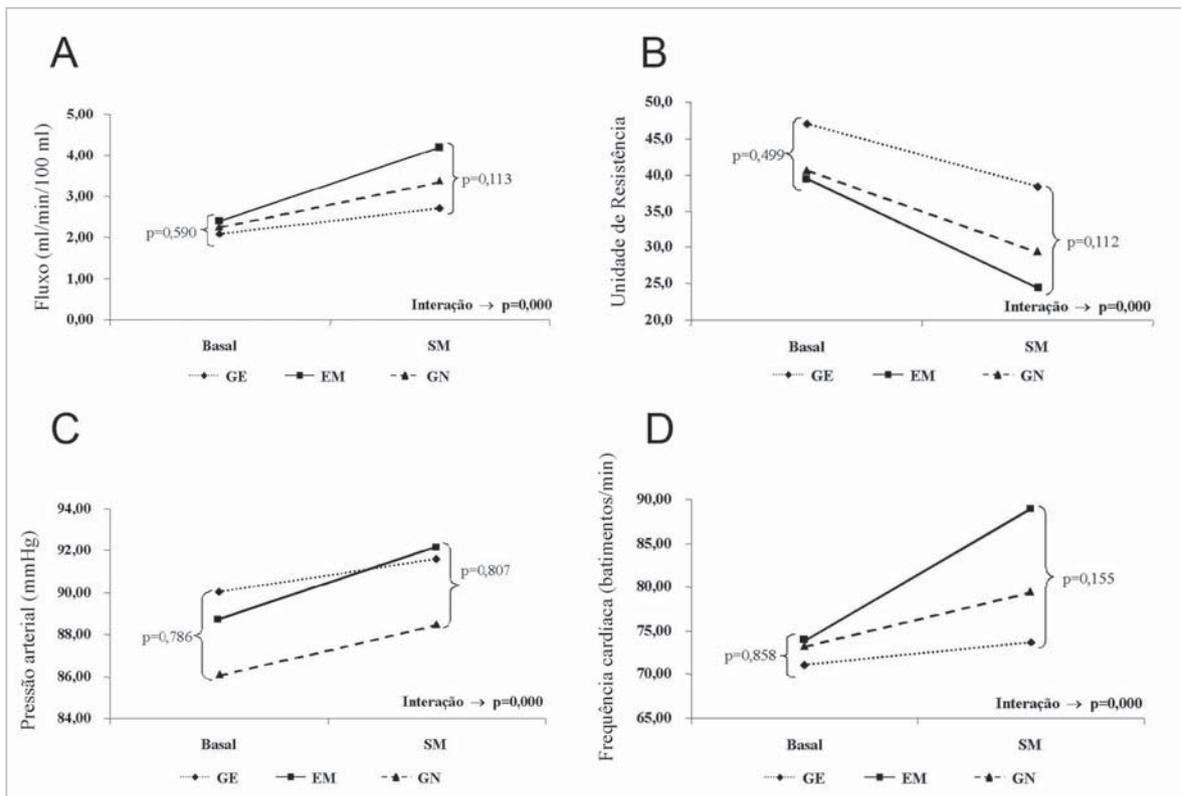


Fig. 2 – Comparação das variáveis no repouso e sob estresse entre os grupos GE, EM e GN no puerpério. SM- estresse mental; GE- gestante portadora de estenose mitral, EM- mulher não-grávida portadora de estenose mitral; e GN- gestante saudável. Fluxo- ml/min/100 ml; PAM mmHg; RVP mmHg/ml/minuto/100ml; FC- batimentos/minuto.

A continuidade na busca de fatores de prognóstico nos motivou a estudar os parâmetros hemodinâmicos na gravidez comparados ao pós-parto em portadoras de estenose mitral, com o objetivo de obtermos apoio clinicolaboratorial para melhor conhecermos as possíveis complicações nesse grupo de gestantes.

Dessa forma, incluímos o grupo da gestante normal (GN) e de mulheres com estenose mitral (EM) com a finalidade de fundamentar a apreciação do método utilizado e do componente gestação no binômio cardiopatia e gravidez.

Este estudo considerou um período de evolução clínica, sujeito, portanto, a decisões terapêuticas, e não apenas a um momento da realização do experimento. Assim, a dinâmica do tratamento de cada caso não pode ser prevista no protocolo de natureza prospectiva e sua aplicação determinou a subdivisão do grupo GE em dois subgrupos de acordo com a necessidade ou não de tratamento com betabloqueador em razão de pior evolução clínica e/ou gravidade da lesão valvar.

De fato, verifica-se que sete das nove pacientes do subgrupo de gestantes com estenose mitral que necessitou de betabloqueador (GEB) evoluíram para CF III e apresentavam média de área valvar de 1,2cm², dados que estão concordantes com o estudo de Avila e cols.⁷, que mostrou de modo significativo a distinção da evolução na gestação nesses limites, ou seja : área

valvar mitral além de 1,2 cm para CF III e aquém desse valor para CF IV.

A literatura carece de estudos sobre o comportamento hemodinâmico da estenose mitral e a sua correlação com os aspectos clínicos na gravidez. A aplicação de métodos invasivos disponíveis na prática limitou o melhor conhecimento do comportamento da resistência e do fluxo vascular periféricos e suas associações com doenças na gravidez.

Com o amplo emprego de métodos não-invasivos, contudo, a ultra-sonografia e a técnica de oclusão venosa através do pletismógrafo são de fácil manuseio, curta duração e baixo custo, e têm contribuído para o estudo da função endotelial e da reatividade vascular nas diversas situações clínicas incluindo na gravidez^{10,11}.

Edouard e cols.¹², com o emprego do pletismógrafo, verificaram variações no tônus venoso e da viscoelasticidade sanguínea dos membros inferiores em nove mulheres com gravidez normal, quando comparou o primeiro e o terceiro trimestres da gestação ao período de três a seis meses após o parto.

No presente estudo, a redução de 31% da RVP na gestação de mulheres normais (GN) em relação ao puerpério está de acordo com os dados verificados por Clark e cols.¹³, que utilizaram a técnica de termodiluição e o cateterismo da artéria pulmonar em dez gestantes primíparas normais e observaram redução de 21%

da RVP no terceiro trimestre da gestação, quando compararam com o período entre a 11^a e a 13^a semanas após o parto.

Os mecanismos de dilatação arteriolar da gravidez têm sido atribuídos aos componentes estrogênicos^{3,4}, à prolactina e ao aumento do níveis de prostaglandina circulante (PGE2 e PGI2), substância responsável pela redução da resposta vascular à angiotensina. Recentemente tem-se demonstrado que as alterações no tônus vascular durante a gravidez podem ser atribuídas, em parte, a mudanças na síntese de substâncias vasoativas derivadas do endotélio, destacando-se a endotelina que, teoricamente, é capaz de mediar a síntese das prostaglandinas, e do óxido nítrico que tem sido relacionado à vasodilatação da gestação¹⁴⁻¹⁶.

A RVP também reduziu em 19% e 9% na gestação dos subgrupos com estenose mitral (GESB e GEB), respectivamente, não muito diferente do puerpério; contudo, em valores inferiores aos percentuais de 31% da gestante normal. Esse comportamento diverso da RVP em repouso na gestação de portadoras de estenose mitral pode ser atribuído a um estado anormal de resposta vascular no repouso pelo baixo débito cardíaco ou pela resposta inapropriada aos mecanismos de vasodilatação da gravidez.

Dados semelhantes foram publicados por Sakai e cols.¹⁷, que demonstraram pelo pletismógrafo que na gestação de mulheres com hipertensão arterial a gravidade da pré-eclâmpsia estava relacionada com a resposta vascular inadequada, aumento da resistência vascular periférica e redução do fluxo vascular periférico.

Diante desses resultados, é admissível supor que doenças como hipertensão arterial ou estenose mitral podem interferir na reatividade vascular durante a gestação predispondo a resposta anormal da RVP em repouso.

O incremento em 21% do fluxo na gestação normal (GN), quando comparado com o puerpério, corrobora os dados de Dorup e cols.¹⁸, que relataram o aumento no fluxo periférico em gestantes normais de 26% no primeiro trimestre e 46% no final da gestação em relação à mulher não-grávida, avaliadas pela ultra-sonografia.

A verificação do pequeno incremento de 1,6% e de 5,9% do fluxo sanguíneo na gestação dos subgrupos de gestantes com estenose mitral (GEB e GESB), respectivamente, por sua vez, fortalece a hipótese de que a estenose mitral pode ser incluída em grupo especial de doenças que modificam a resposta vascular ao fluxo da gravidez. Verificou-se ainda (tab. 3) que a redução do fluxo vascular ocorreu em ambos os subgrupos, ou seja, o que utilizou (GEB) ou não o betabloqueador (GESB).

O aumento significativo da FC verificado na gestação, em relação ao puerpério, nos grupos estudados, está concordante com os relatos prévios¹⁹ que têm demonstrado a elevação progressiva da FC a partir da quarta semana de gestação até o seu termo. As modificações iniciais

da FC parecem estar relacionadas com a produção de gonadotrofina coriônica, e as mais tardias, com alterações cardiocirculatórias que acompanham o desenvolvimento fetal e placentário.

A variação da FC entre gestação e puerpério foi maior (20,6% versus 14,8%) no subgrupo sem betabloqueador (GESB), como era o esperado, porém não significativo provavelmente pelo número limitado das amostras.

Brooks²⁰, avaliando a sensibilidade dos barorreflexos para o controle da frequência cardíaca em corações de coelhas grávidas, evidenciou um aumento da atividade simpática basal durante a gestação e, além disso, uma ação reduzida do sistema nervoso parassimpático sobre o coração. De qualquer maneira, a semelhança da FC entre o grupo de gestantes normais (GN) e o subgrupo (GEB) que apresenta características mais graves da estenose mitral em nossa casuística reforça o benefício do betabloqueador na estenose mitral no controle da FC na gravidez.

Embora não significativa, a PAM apresentou uma tendência a redução na gestação dos grupos estudados quando comparada ao puerpério, concordante com os estudos longitudinais que têm verificado um decréscimo da pressão arterial sistêmica desde o início até a metade da gestação²¹, particularmente à custa da pressão diastólica e posterior elevação próxima aos valores pré-gestacionais quando se aproxima o termo da gestação.

Rubler e cols.²² não verificaram diferenças significantes na PAM entre grávidas e não-grávidas em diversas idades gestacionais. A controversa sobre as variações de PAM na gravidez podem estar relacionadas às variações nas medidas manuais em que a PA pode ser subestimada pela ausência do quinto som de Korotkoff decorrente do estado hipercinético, e também pelas influências da postura da paciente.

A semelhança encontrada nos parâmetros hemodinâmicos em repouso entre os grupos e subgrupos de gestantes no pós-parto e o das pacientes com estenose mitral reforça que a gravidez representa um risco transitório de não-adaptação hemodinâmica, contudo parece não interferir na história natural da doença.

Outro aspecto de originalidade deste estudo foi a avaliação do comportamento do estresse mental na gestação de mulheres portadoras de estenose mitral. Os testes de estresse estimulados em laboratório podem ser vistos como uma estratégia para investigação da influência de fatores ambientais no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

O comportamento da reatividade vascular durante o estresse pode representar um mecanismo patogênico no desenvolvimento de doenças, ou seja, um marcador do sistema nervoso central autônomo no controle do sistema cardiovascular ou demonstrar as alterações da complacência vascular em indivíduos propensos a doenças no futuro.

Atterhog e cols.²³, utilizando os testes de estresse mental (*stroop color word test*), estímulo ao frio e o *handgrip*, estudaram a resposta simpática e cardiovascular em treze homens normais e doze assintomáticos com alteração primária de repolarização ventricular no eletrocardiograma e demonstraram maiores variações dos níveis plasmáticos de noradrenalina e adrenalina no plasma, da elevação da pressão arterial (PA) e da FC no grupo com alteração eletrocardiográfica.

O presente estudo, talvez o pioneiro utilizando o estresse mental em valvopatia mitral, mostrou uma significativa variação de todos os parâmetros hemodinâmicos durante o teste no grupo com estenose mitral não-grávidas (EM), a semelhança do registrado em indivíduos normais²⁴.

Esse comportamento difere de pacientes que apresentam insuficiência cardíaca cuja situação é caracterizada pelo estado de vasoconstrição em repouso e resposta vasodilatadora anormal durante o estresse físico ou mental.

Negrão e cols.²⁵ mostraram que tanto em repouso como sob o teste de estresse o fluxo sanguíneo muscular e a resposta vasodilatadora reflexa estão reduzidos em pacientes com insuficiência cardíaca, e que a vasodilatação endotelial mediada prejudicada pode não ser a principal causa do estado de vasoconstrição em repouso, devendo-se atribuí-la a outros mecanismos, tais como alterações na resposta colinérgica e do óxido nítrico.

É lícito conjecturar que os mecanismos de adaptação da estenose mitral não interferem na reatividade vascular periférica; ou seja, a resposta simpática endotélio dependente, pelo menos nas pacientes adaptadas, está preservada sob estímulo de estresse de modo diverso ao de outras situações que cursam com injúria endotelial, como as de baixo débito cardíaco por disfunção ventricular ou da doença isquêmica aterosclerótica^{26,27}.

No estudo SOLVD²⁸, a análise dos níveis de noradrenalina e renina estavam mais elevados no grupo de pacientes com

disfunção ventricular sintomáticos (fração de ejeção menor que 35%) em relação aos assintomáticos, sugerindo-se que os neuro-hormônios com efeito vasoconstritor predominam em relação àqueles com ação vasodilatadora em pacientes de pior prognóstico.

Na gestação os estudos sobre a reatividade vascular no estresse mental limitam-se em casos de pré-eclâmpsia, destacando-se entre eles o de Woisetschlager²⁹, que na avaliação das mudanças da pressão arterial e elevação da frequência cardíaca demonstrou uma exacerbação da reatividade vascular nas gestantes com pré-eclâmpsia quando comparadas às normais.

No presente estudo, a semelhança da reatividade vascular sob estresse na gestação e no puerpério, fase isenta das influências dos hormônios da gestação, mostra a preservação da resposta simpática e da resposta endotélio dependente tanto na mulher normal como na portadora de estenose mitral grávida ou não.

A limitação deste estudo se deve ao número pequeno de pacientes nos subgrupos de gestantes portadoras de estenose mitral, de acordo com a necessidade do tratamento com betabloqueador. Contudo, a literatura carece de informações originais particularmente no que diz respeito ao comportamento da reatividade vascular em mulheres com estenose mitral na gestação.

Concluimos que a resposta vascular ao estresse mental, medida pela plestimografia, está preservada durante a gravidez de mulheres portadoras de estenose mitral, e adicionalmente verificou-se que os valores da RVP foram mais elevados e do fluxo sanguíneo muscular mais reduzidos quando comparados a gestação de mulheres saudáveis

Agradecimentos

À Dra. Maéve Barros Correa, médica hemodinamicista, pela revisão ortográfica.

REFERÊNCIAS

1. Ueland K, Metcalfe J. Circulatory changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol.* 1975; 18: 41-8.
2. Cunningham GF, MacDonald CP, Gant FN. The endometrium and uterine decidua. In: *Williams Obstetrics.* 8th ed. Dallas, Texas, USA: Appleton & Lange; 1989: 23-37.
3. Gant NF, Daley GL, Chand S, et al. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973; 52: 2682-89.
4. Van Assche FA. The role of prostacyclin and thromboxane in pregnancy. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 1990; 52: 105-25.
5. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet.* 1993; 341: 1447-51.
6. Middlekauff HR, Nuyen AH, Negrão CE, et al. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure. *Circulation.* 1997; 96: 1835-42.
7. Avila WS, Grinberg M, Décourt LV. Evolução clínica de mulheres portadoras de estenose mitral na gravidez e puerpério. *Arq Bras Cardiol.* 1992; 58: 359-62.
8. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1382-85.
9. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001; 104: 515-28.
10. Steptoe A, Vogele C. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. *Circulation.* 1991; 83(suppl II): II-14-II-24.
11. Falkner B, Onesti G, Angelakos E T, Fernandes M, Langman C. Cardiovascular response to mental stress in normal adolescents with hypertensive parents. *Hypertension.* 1979; 1: 23-30.
12. Edouard DA, Pannier BM, London GM, Cuche JL, Safar ME. Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *Am J Physiol.* 1998; 274: H1605-12.
13. Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1439-42.

14. Allen R, Castro L, Arora C, Krakow D, Huang S, Platt L. Endothelium-derived relaxing factor inhibition and the pressor response to norepinephrine in pregnant rat. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 92-6.
15. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol.* 1997; 272: R441-63.
16. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH, Spencer JA, Imms FJ. Nitric oxide-mediated vasodilatation in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1997; 272: H748-52.
17. Sakai K, Imaizumi T, Maeda H, Tsukimori K, Takeshita A, Nakano H. Venous distensibility during pregnancy. Comparisons between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension.* 1994; 24: 461-66.
18. Dorup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation. *Am J Physiol.* 1999; 276: H821-5.
19. Clapp JF. Maternal heart rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 659-62.
20. Brooks E M. Altered heart rate baroreflex during pregnancy: role of sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Am J Physiol* 1997; 273: 960-66.
21. Christianson RE. Studies on blood pressure during pregnancy I. Influence on parity and age. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 125: 509-13.
22. Rubler S, Pradodhikumar MD, Pinto ER. Cardiac size and performance during pregnancy: estimates with echocardiography. *Clin Obstet Gynecol.* 1977; 40: 534-40.
23. Atterhog JH, Eliasson K, Hjemdahl P. Sympathoadrenal and cardiovascular responses to mental stress, isometric handgrip, and cold pressor test in asymptomatic young men with primary T wave abnormalities in the electrocardiogram. *Br Heart J.* 1981; 46: 311-9.
24. Harris CW, Edwards JL, Baruch A, Rillely WA, Pusser BE, Rejeski WR, et al. Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilatation in healthy normal individuals. *Am Heart J.* 2000; 139: 405-11.
25. Negrão CE, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, Morigushi JD, Middekauff HR. Impaired endothelium-mediated vasodilation is not the principal cause of vasoconstriction in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278: H168-74.
26. Katz SD, Biasucci L, Strom JA, et al. Impairment of endothelial-mediated vasodilatation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 918-25.
27. Yeung AC, Vekshein VI, Krantz DS, et al. The effects of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Méd.* 1991; 325: 1551-6.
28. The Solvd Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejections fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685-9.
29. Woisetschlager C, Waldenhofer U, Bur A, et al. Increased blood pressure response to the cold pressor test in pregnant women developing pre-eclampsia. *J Hypertension.* 2000; 18: 399-403.