

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

GABRIELE RIBEIRO VALIAS

**PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (P&D) DE BIOMARCADORES
URINÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DIABETES GESTACIONAL
E HIPERTENSÃO.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU**

São José dos Campos, junho de 2021.

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

GABRIELE RIBEIRO VALIAS

**PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (P&D) DE BIOMARCADORES
URINÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DIABETES GESTACIONAL
E HIPERTENSÃO.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Prof.(a) Luciana Aparecida Campos Baltatu

Co-orientador: Prof. Ovidiu Constantin Baltatu

São José dos Campos, junho de 2021

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

GABRIELE RIBEIRO VALIAS

PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (P&D) DE BIOMARCADORES URINÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DIABETES GESTACIONAL E HIPERTENSÃO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica aprovada pela seguinte Banca Examinadora:

Orientadora Prof.(a) Dra. Luciana Aparecida Campos Baltatu

Universidade Anhembi Morumbi

Co-orientador: Prof. Dr. Ovidiu Constantin Baltatu

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Adjaci Uchoa Fernandes

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. José Antônio Silva Júnior

Universidade Nove de Julho UNINOVE

Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro

Coordenador

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro

(Suplentes) Universidade Anhembi Morumbi

São José dos Campos, junho de 2021.

GABRIELE RIBEIRO VALIAS

Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Alfenas – MG, 2004. Especialista em Terapia Intensiva pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, Gerenciamento de Enfermagem pela Universidade Cruzeiro do Sul, Enfermagem do Trabalho pela Faculdade de Tecnologia Internacional e Especialista em Administração Hospitalar pela Federação das Santas Casas e Hospitais Benéficos do Estado de São Paulo, FEHOSP. Mestranda em Engenharia Biomédica pela Universidade Anhembi Morumbi ano de 2021.

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca UAM

com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V262p Valias, Gabriele Ribeiro
Pesquisa e desenvolvimento (P&D) de biomarcadores urinários para diagnóstico precoce de diabetes gestacional e hipertensão / Gabriele Ribeiro Valias. – 2021.
57f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Luciana A. Campos Baltatu.
Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) -
Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, 2021.
Bibliografia: f. 44-49.

1. Angiotensinogênio, 2. Melatonina, 3. Hipertensão gestacional, 4. Diabetes gestacional. I. Título.

CDD 610.28

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por conceder a mim e minha família muita saúde nesse momento tão difícil pelo qual passamos e por ser a base da minha vida. Sem a saúde não seria possível dar seguimento nesse curso.

Ao Alexandre, meu marido, pelo amor, paciência, companheirismo, cumplicidade e, por ter apoiado totalmente as minhas decisões.

Aos meus pais que sempre me apoiam e não medem esforços para me ajudar no dia-a-dia para lutar em busca dos meus sonhos.

A Profa. Dra. Luciana Baltatu pela honra de ter sido sua orientanda. Obrigada por todo conhecimento, incentivo e por ter me encorajado dia-a-dia durante todo esse processo. Obrigada por sua amizade, pois nos tornamos grandes amigas. Agradeço, também, tudo que fez para que pudesse concluir esse trabalho.

A FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2017 / 11976-0), JCN (FAPESP 2014 / 50457-0) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Ao Hospital São Francisco de Assis por me oferecer essa oportunidade de cursar o mestrado e por ser campo da minha pesquisa.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”. (Madre Teresa de Calcuta)

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo para Luciana Aparecida Campos Baltatu (FAPESP: 2017 / 11976-0).

RESUMO

Introdução: Vários estudos indicam que um sistema renina-angiotensina renal ou um déficit de melatonina está associado a várias doenças cardiovasculares. **Objetivo:** O objetivo geral da pesquisa foi o de identificar potenciais biomarcadores urinários para complicações na gravidez, como diabetes gestacional e hipertensão. **Métodos:** Este foi um estudo observacional transversal prospectivo, no qual foi realizada a coleta de 100 amostras de urina de gestantes de alto risco e 22 gestantes sem doenças diagnosticadas. Foi utilizado o modelo matemático de proporção da dosagem de proteína / creatinina, proporção de excreção de creatinina em mg / 24 horas, proporção de angiotensinogênio-6-sulfatoximelatonina-creatinina e estimativa de proteína urinária de 24 horas (mg / 24 horas). Angiotensinogênio urinário e 6-sulfatoximelatonina foram medidos pelo método de ELISA, um método sensível e específico em amostras da primeira urina da manhã de pacientes gestantes. Para evitar viés de seleção, a seleção das pacientes foi consecutiva, e o diagnóstico foi cego quanto à coleta de urina. **Resultados:** Os níveis urinários de angiotensinogênio foram significativamente maiores na diabetes gestacional [mediana da relação angiotensinogênio-creatinina (25^o, 75^o): 0,11 (0,06, 0,17)] e hipertensão gestacional [0,08 (0,05, 0,18)] do que naquelas com gravidez saudável [0,05 (0,04, 0,06)]; os níveis de 6-sulfatoximelatonina foram significativamente mais baixos no grupo de diabetes gestacional [ug / h: mediana (25^o, 75^o): 0,12 (0,08, 0,17)] e hipertensão gestacional [0,13 (0,10, 0,17)] do que naquelas com gravidez saudável [0,20 (0,14, 0,38)]. Nem a relação proteína / creatinina nem a estimativa de proteína na urina de 24 horas foram significativamente diferentes entre os grupos de estudo. **Conclusões:** Esses resultados sugerem que os níveis de angiotensinogênio urinário podem indicar uma ativação do sistema renina-angiotensina intrarrenal, enquanto que a produção de melatonina parece ser reduzida na diabetes gestacional ou hipertensão. Uma relação angiotensinogênio-melatonina-creatinina é sugerida para a identificação de diabetes gestacional ou hipertensão.

Palavras-chave: Angiotensinogênio, Melatonina, Hipertensão gestacional, Diabetes gestacional.

ABSTRACT

Introduction: A large research portfolio indicates that an activated renal renin-angiotensin system or a deficit on melatonin is associated with several cardiovascular pathologies. **Objective:** The general objective of the research was to identify potential urinary biomarkers for complications in pregnancy, such as gestational diabetes and hypertension. **Methods:** This was a prospective cross-sectional observational study, in which 100 urine samples were collected from high-risk pregnant women and 22 pregnant women without diagnosed pathologies. Was used the model mathematical of the proportion of protein / creatinine dosage, the proportion of excretion of creatinine in mg / 24 hours, the proportion of angiotensinogen-6-sulfate oxymonatonin-creatinine and the estimation of urinary protein of 24 hours (mg / 24 hours). Urinary angiotensinogen and 6-sulfatoximelatonin were measured by sensitive and specific ELISAs in first morning void urine samples. To avoid patient selection bias, the patient selection was consecutively, and the diagnosis was blinded at the level of urine collection. **Results:** Urinary levels of angiotensinogen were significantly higher in the gestational diabetes [angiotensinogen-to-creatinine ratio median (25th, 75th): 0.11(0.06, 0.17)] and gestational hypertension [0.08(0.05, 0.18)] groups than in those with healthy pregnancy [0.05(0.04, 0.06)]; 6-sulfatoximelatonin levels were significantly lower in the gestational diabetes [ug/h: median (25th, 75th): 0.12(0.08, 0.17)] and gestational hypertension [0.13(0.10, 0.17)] groups than in those with healthy pregnancy [0.20(0.14, 0.38)]. Neither protein/creatinine ratio nor 24-hour urine protein estimate were significantly different between the study groups. **Conclusions:** These results suggest that urinary angiotensinogen levels may indicate an intrarenal RAS activation while melatonin production appears to be defective in gestational diabetes or hypertension. An angiotensinogen-melatonin-creatinine ratio is suggested for identification of gestational diabetes or hypertension.

Key Words: Angiotensinogen; Melatonin; Gestational hypertension; Gestational diabetes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Referências utilizadas no Diabetes Gestacional.....	20
Figura 2 – Comparação da Hipertensão Gestacional e Pré eclampsia.....	23
Figura 3 – O Angiotensinogênio no Sistema Renina Angiotensina.....	24
Figura 4 – Relação entre angiotensinogênio e melatonina	26
Figura 5 – Classificação de íons medianos com intervalo interquartil: Teste de angiotensinogênio urinário de Kruskal-Wallis - creatinina (ng / mg). *, p <0,05 e **, p <0,005 em comparação ao grupo saudável.....	34
Figura 6 – Gráfico de classificação mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis de 6-sulfatoximelatonina na urina (ug / h). *, p <0,05 em comparação ao grupo saudável.	35
Figura 7 – Classificação da mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis de AGT / 6-SM / urina de creatinina. AGT = angiotensinogênio; 6-SM = 6-sulfatoximelatonina. **, p <0,005 comparado ao grupo saudável.	36
Figura 8 – Gráfico de classificação da mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis da relação proteína / creatinina.....	366
Figura 9 – Gráfico de classificação da mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis para estimativa de proteína na urina de 24 horas (mg / 24h).	37

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Distribuição por faixa etária das gestantes que participaram do estudo e que eram de alto risco.....	32
Tabela 2 - Distribuição por faixa etária das gestantes que participaram do estudo e que eram do grupo controle (sem patologia)	32
Tabela 3. Distribuição das gestantes por número de gestação.....	33
Tabela 4. Número de gestantes por doença: hipertensão e diabetes gestacional.....	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

6-SM	6-sulfatoximelatonina
AGT	Angiotensinogênio
dl	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença renal crônica
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
ECA	Enzima conversora de angiotensina
GJ	Glicemia de jejum
g	Gramma
H	Hora
IMC	Índice de massa corpórea
IBL	International GmbH Germany
LEC	Líquido Extra Celular
m ²	Metro quadrado
ug	Micrograma
mg	Miligrama
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial de Saúde
K	Potássio
PA	Pressão Arterial
KDa	Quilodalton
Kg	Quilograma
RAS	Renina angiotensina intra-renal
SID	Serviço de Informação e Documentação

SPG	Serviço de Pós-Graduação
SUS	Sistema Único de Saúde
NA	Sódio
TDI	Teses e Dissertações Internas
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVO.....	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivo específico.....	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1 Diabetes Gestacional.....	19
3.2 HIPERTENSÃO GESTACIONAL.....	22
3.3 IMPORTÂNCIA DO ANGIOTENSINOGENIO NA REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL.....	23
4 MATERIAL E MÉTODO.....	27
4.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES.....	27
4.2 SELEÇÃO DE PACIENTE.....	27
4.3 CONSENTIMENTO INFORMADO.....	28
4.4 AVALIAÇÕES CLÍNICAS.....	29
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÃO.....	38
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
8 CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

Durante a gravidez ocorrem inúmeras mudanças na fisiologia do corpo da mulher, as quais devem ser compreendidas e acompanhadas para que se possa contribuir para um desfecho favorável desse ciclo. Algumas doenças que acometem as gestantes podem trazer grandes problemas para mãe e bebê (BRITO; MOURA; SOUSA; BRITO et al., 2015).

A Diabetes Gestacional é umas das doenças predominantes durante a gestação. Tão relevante quanto essa doença é a hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia (ZAPELINI; MARTINELLI; JOÃO; ISER, 2015). A elevada prevalência dessas enfermidades e as altas taxas de morbidade e mortalidade em pacientes gestantes e neonatos, fazem com que essas doenças sejam importantes para o presente estudo.

A pesquisa e a detecção de marcadores bioquímicos precisos para prever e diagnosticar complicações da gravidez pode ter um efeito importante na saúde materna. Para Jones et al., (2021), os biomarcadores são substâncias ou produtos de transformações utilizados para fazer medidas experimentais que indicam a função normal, ou não, de um determinado organismo em relação a um agente farmacológico, sendo, também, conhecidos como marcadores bioquímicos. Os biomarcadores de predisposição indicam a possibilidade de o indivíduo desenvolver uma doença ou não (BA AQEEL; SANCHEZ; BATLLE, 2017).

Segundo Yilmaz et al., (2015) a razão angiotensinogênio/creatinina urinária está correlacionada com hipertensão arterial e proteinúria na pré-eclâmpsia. Além disso, de acordo com Murano et al., (2015) o angiotensinogênio foi proposto em um estudo pré-clínico como um novo biomarcador de crescimento intrauterino.

A melatonina desempenha um papel crucial no desenvolvimento fetal, pois atua na regulação do ritmo circadiano, age como antioxidante e é um imunomodulador importante durante a gravidez (TAIN; HUANG; HSU, 2017).

Isto posto, o presente estudo clínico observacional, busca avaliar a seguinte hipótese que norteou a pesquisa: a hipertensão gestacional ou o diabetes gestacional estão associados à alteração do angiotensinogênio urinário ou melatonina?

Assim sendo, o objetivo da presente pesquisa foi o de avaliar a precisão preditiva do angiotensinogênio e melatonina na urina como potenciais biomarcadores urinários para complicações na gravidez, como diabetes e hipertensão.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral da pesquisa foi o de identificar potenciais biomarcadores urinários para complicações na gravidez, como diabetes gestacional e hipertensão gestacional.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Investigar a sensibilidade preditiva e a especificidade das complicações da gravidez com biomarcadores urinários selecionados.

Determinar um biomarcador preditivo para diabetes gestacional e hipertensão gestacional.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A pré-eclâmpsia e o diabetes mellitus gestacional são complicações comuns da gravidez e são as principais causas de morbimortalidade perinatal. A terapia para essas síndromes tem sido amplamente direcionada aos sintomas, os quais aparecem no final da evolução da gravidez (BRITO; MOURA; SOUSA; BRITO et al., 2015). O presente estudo pode auxiliar no desenvolvimento de diagnósticos precoces e estratégias terapêuticas para esses agravos.

De acordo com os estudos de Aitekenov (2021) há um número crescente de publicações propondo novos biomarcadores urinários para detecção precoce de doenças, como complicações da gravidez.

Os biomarcadores urinários fornecem um enorme potencial para o desenvolvimento de novos testes não invasivos para o diagnóstico, monitoramento e detecção precoce de doenças (CHEN; YANG; LEI; ZHA et al., 2016).

Para Botezatu (2000) muitas vantagens apoiam o uso da urina para a detecção precoce de biomarcadores, incluindo o fato de que os testes realizados com a urina são totalmente não invasivos e, também, que a urina não é infecciosa para o HIV e é menos infecciosa para muitos outros patógenos.

Segundo Omenn et al., (2005) outro benefício da urina sobre o sangue é que os polipeptídeos urinários são estáveis e não sofrem proteólise substancial dentro de algumas horas de processamento. Ao contrário do sangue, no qual a ativação da protease e produtos de degradação proteolítica ocorre dentro de minutos após a coleta. Além disso, a urina contém proteínas altamente solúveis e possui baixo peso molecular (<30 kDa). Isto facilita a análise destes polipeptídeos no seu estado natural (THEODORESCU; MISCHAK, 2007).

Algumas pesquisas de Lu et al., (2016) mostraram que o angiotensinogênio, o precursor de todos os peptídeos de angiotensina, é um bom biomarcador seguido da melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal que possui um papel importante no círculo circadiano com capacidade

anti-inflamatória e propriedades antioxidantes (BALTATU; AMARAL; CAMPOS; CIPOLLA-NETO, 2017).

Para Hrenak et al., (2015), um amplo portfólio de evidências sugere que a melatonina tem um efeito protetor durante o desenvolvimento da doença renal, pois tem ações anti-hipertensivas, antiinflamatórias e previne a formação de fibrose. Esses efeitos estão relacionados à redução da proteinúria e danos às células do parênquima. A melatonina ainda reduz a carga oxidativa e melhora o metabolismo do ferro em pacientes hemodialisados. Portanto as ações fisiológicas da melatonina induzem efeitos benéficos em vários níveis fisiopatológicos relacionados à DRC.

3.1 DIABETES GESTACIONAL

O diabetes mellitus gestacional é descrito como intolerância a carboidratos promovendo a hiperglicemia de gravidade variável com início ou primeira identificação durante a gravidez (SANTOS; MADI; SILVA; VERGANI et al., 2020).

Há uma falta de consenso entre os profissionais de saúde sobre os métodos de rastreamento do diabetes mellitus gestacional (SERT; OZGU-ERDINC, 2021). Este fato interfere, também, na prevalência dessa doença, pois os diferentes critérios utilizados para diagnósticos preconizados pelas sociedades científicas e as diferentes características da população podem interferir nesse consenso (PAGOTTO; MARTÍNEZ; DIEGO; POCHETTINO et al., 2020). No Brasil, o diabetes gestacional atinge cerca de 7% das grávidas, tendo uma variação dependendo da população-alvo e do critério diagnóstico utilizado (SANTOS; MADI; SILVA; VERGANI et al., 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e os principais protocolos de manejo do Diabetes Gestacional (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016) recomendam que a hiperglicemia descoberta pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para o Diabetes Mellitus são caracterizadas como Diabetes Gestacional.

Na gestação há um aumento do consumo de glicose. No entanto, algumas gestantes não possuem a capacidade de aumentar a produção de insulina (GROSS; SILVEIRO; CAMARGO; REICHELDT et al., 2002). Além disso, a atuação de alguns hormônios, tais como: o lactogênio placentário, cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina produzidos pela placenta podem diminuir a ação dos receptores da insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2008).

Assim, o desenvolvimento do diabetes gestacional é um importante fator de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, além dos demais riscos de complicações nos desfechos perinatal, tais como: aumento da morbidade e mortalidade materna, polidrâmnio, restrição de crescimento intrauterino, hipóxia fetal, macrosomia fetal com parto vaginal traumático (OGLAK; OBUT, 2021).

Segundo ainda Campos et al., (2013) outros problemas são importantes considerar, tais como os riscos dos filhos dessas mulheres desenvolverem obesidade, síndrome metabólica, e diabetes na vida futura.

De acordo com Leslie (2016), após o parto a maioria destas mulheres retorna à tolerância normal à glicose, entretanto, 40 a 60% delas podem desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em 15 a 20 anos. Aquelas, que, mantêm um peso corporal razoável, e praticam exercícios físicos regularmente, possuem uma incidência menor de DM2.

A obesidade é um fator agravante para essa doença (SANTOS; MADI; SILVA; VERGANI et al., 2020) e tem se elevado em proporções mundiais (SERT; OZGU-ERDINC, 2021). Para Kobori e Navar (2011), especificamente em mulheres brasileiras, o excesso de peso dobrou nos últimos anos.

Considera-se excesso de peso valores de IMC ≥ 25 kg/m² e obesidade, ≥ 30 kg/m² (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2019).

Farrar (2016) aponta que a prevalência de diabetes mellitus gestacional aumenta com o aumento da idade da gravidez, obesidade materna e sedentarismo.

Portanto, os atuais esforços de pesquisa estão focados, principalmente, no avanço da detecção precoce da doença e nas estratégias terapêuticas.

3.2 HIPERTENSÃO GESTACIONAL

A pré-eclâmpsia é uma doença específica da gestação (RAMOS; SASS; COSTA, 2017), e mulheres que a desenvolvem apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares, tanto a curto, quanto a longo prazo.

A gestante com pré-eclâmpsia pode apresentar diversas disfunções orgânicas, dentre elas; proteinúria > 300 mg por 24h, aumento da creatinina (> 1,02 mg / dL); aumento das transaminases ultrapassando o dobro do limite superior normal 28 UI/L para ALT, transaminase pirúvica (TGP); 32 UI/L para AST, transaminase oxalacética (TGO); complicações neurológicas como confusão mental, complicações hematológicas como distúrbios de coagulação e disfunções utero placentárias (PERAÇOLI; BORGES; RAMOS; CAVALLI et al., 2019).

Segundo, ainda, Phipps et al., (2016) e Sousa et al., (2019) a pré-eclâmpsia é definida como hipertensão quando se verifica o aumento da pressão arterial (sistólica ≥ 140 ou diastólica ≥ 90 mm Hg) com pelo menos quatro horas de intervalo, após 20 semanas de gravidez e presença de proteinúria ≥ 300 mg / 24 h ou pelo menos '2 +' na urina.

Para Vadalà, et al., (2017) e Świątkowska-Stodulska et al., (2018) a pré-eclâmpsia e o diabetes mellitus gestacional são complicações comuns da gravidez, incluindo incidentes cerebrais e cardíacos, insuficiência de múltiplos órgãos, como doença renal em estágio terminal e são as principais causas de morbimortalidade perinatal. A terapia para essas síndromes tem como objetivo principal os sintomas, que ocorrem no final do curso da doença.

A hipertensão gestacional afeta de 5 a 8% das gestações e é responsável por até 20% dos partos prematuros (ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA; KMIEĆ; STEFAŃSKA; SWORCZAK, 2018). Essa doença é definida como: pressão arterial (PA) sistólica maior ou igual a 140 mm Hg e (PA) diastólica maior ou igual a 90mmHg identificados após a 20ª semana de gestação, sem a presença de proteinúria e sem sinais/sintomas relacionados a pré-eclâmpsia. Esta alteração deve desaparecer até 12 semanas após o parto (ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA; KMIEĆ; STEFAŃSKA; SWORCZAK, 2018).

Na figura 2 podemos verificar a diferença de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia.

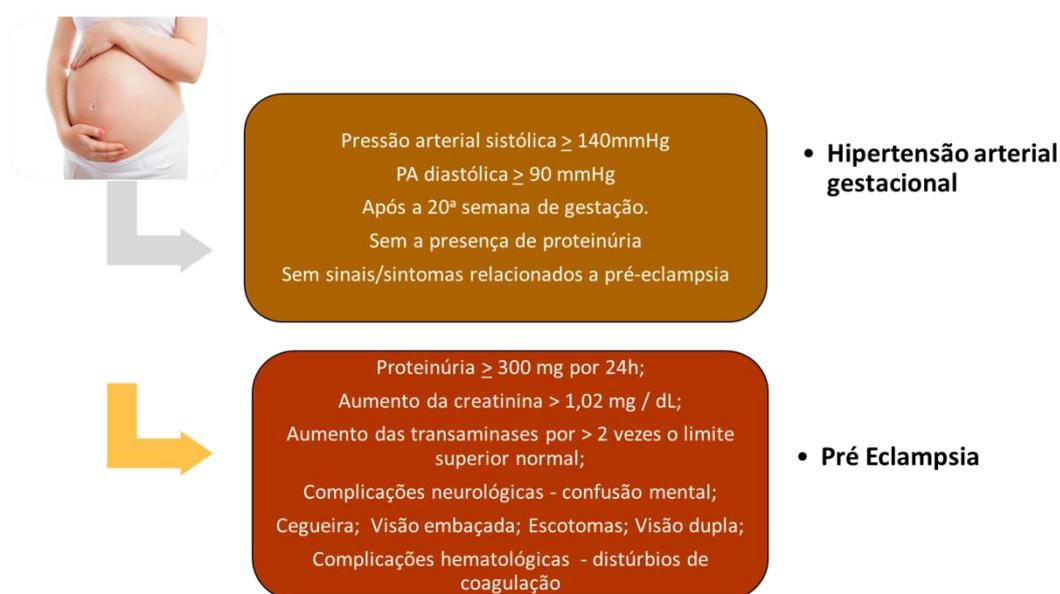


Figura 2 – Comparação da Hipertensão Gestacional e Pré eclampsia.

Fonte: Adaptado de Peraçoli *et al.*, (2019) e Świątkowska-Stodulska *et al.*, (2018)

3.3 IMPORTÂNCIA DO ANGIOTENSINOGENIO NA REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

O sistema renina-angiotensina (SRA) é regulador endócrino da homeostase cardiovascular, atua em vários órgãos e sistemas, exercendo várias ações específicas com efeitos no sistema cardiovascular (CAMPOS; CIPOLLA-NETO; AMARAL; MICHELINI, et al., 2013).

O angiotensinogênio é uma proteína circulante sintetizada, principalmente, pelo fígado e faz parte do sistema renina angiotensina aldosterona. Embora a maior parte do angiotensinogênio circulante seja produzida e secretada pelo fígado, os rins, também, o produz. Esta glicoproteína é o único substrato conhecido para a renina, que é a enzima circulante liberada pelas células justaglomerulares dos rins. O Sistema Renina

Angiotensina Aldosterona (SRAA) é ativado a partir deste momento (KOBORI; NAVAR, 2011).

A Renina, então, converte o angiotensinogênio em angiotensina I e lá nos pulmões e rins, a angiotensina I é convertida em angiotensina II, por meio da reação enzimática da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). A Angiotensina II atua nas células do córtex da suprarrenal e estimula síntese de Aldosterona, a qual promove o balanço eletrolítico, por meio da reabsorção de sódio e excreção de potássio e, assim, promove o aumento do líquido extracelular e volume sanguíneo (BLOIS; DECHEND; BARRIENTOS; STAFF, 2015).

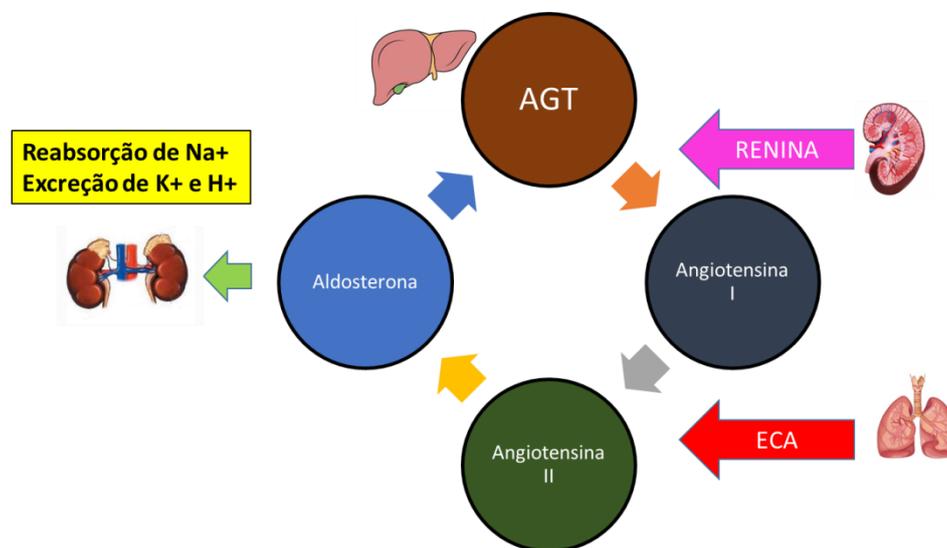


Figura 3 – O Angiotensinogênio no Sistema Renina Angiotensina.

AGT: Angiotensinogênio; ECA: Enzima Conversora da Angiotensina

Fonte: Adaptado de Silva e Rios (2012).

Desta forma a angiotensina II atua diretamente nos rins, estimulando a troca de Na^+ – K^+ no túbulo proximal renal. Sendo ainda responsável pelo aumento da sede e ingestão de água, estimulando a secreção de hormônio antidiurético que aumenta a reabsorção de água nos ductos coletores. Por fim,

a angiotensina II atua diretamente sobre as arteríolas, promovendo a vasoconstrição.

Portanto, alguma disfunção neste sistema, acarreta um desequilíbrio, e provoca o aumento da síntese dos elementos desta cascata, e conseqüentemente o aumento da pressão arterial. Essa desordem é o que acontece durante a gestação.

3.4 MELATONINA

A melatonina é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal, predominantemente à noite, e desempenha um papel fundamental na regulação do ritmo circadiano, bem como uma variedade de funções biológicas importantes, tais como: anti-inflamação, anti-oxidação, inibição da atividade nervosa simpática e preservação da função celular endotelial (OHASHI; ISHIGAKI; ISOBE, 2019). Para Zhang et al., (2014) a melatonina é um hormônio que age principalmente por meio de receptores da membrana plasmática ligados à proteína G, que é uma proteína que participa do processo de transdução de sinais celulares.

Existe um mecanismo entre a melatonina e o sistema renina-angiotensina, no qual há interação entre esses dois sistemas, sendo uma das ações da melatonina é auxiliar na regulação da pressão arterial (BALATU; AMARAL; CAMPOS; CIPOLLA-NETO, 2017).

De acordo com Sagrillo-Fagundes, Soliman e Vaillancourt (2014) efeitos significativos da melatonina na placenta foram demonstrados na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. A reoxigenação provocada por esse hormônio reduz os danos causados pelo estresse oxidativo. Segundo Zhang et al., (2014) uma revisão sistemática indicou uma relação entre o receptor de melatonina 1B e o substrato 1 do receptor de insulina associados a um risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus gestacional.

Para Campos et al., (2013) e Amaral et al., (2014), o comprometimento da síntese de melatonina é considerado um resultado deletério da hiperglicemia derivada do diabetes.

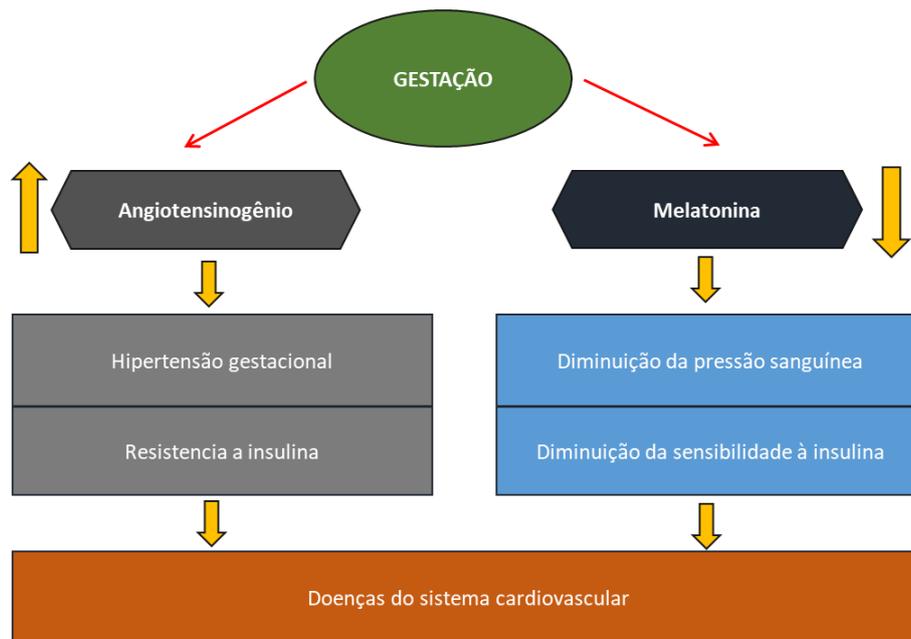


Figura 4 – Relação entre angiotensinogênio e melatonina

Fonte: Adaptada de Campos et al., (2013).

Ramiro-Cortijo et al., (2016) indicam uma correlação entre a melatonina, status antioxidante do plasma materno e complicações obstétricas no primeiro trimestre da gestação. Zeng et al., (2016), também, propõe que a diminuição dos níveis circulantes da melatonina pode estar correlacionada com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, como mostra a figura 4.

Assim, tais estudos evidenciam que as alterações no angiotensinogênio urinário, ou na deficiência de melatonina, podem ocorrer nos estágios iniciais do diabetes gestacional ou hipertensão (JURETZKO; STEINBACH; HANNEMANN; ENDLICH et al., 2017).

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES

Este foi um estudo observacional transversal prospectivo. Todas as participantes foram inicialmente incluídas em uma única coorte, na admissão no pré-natal na Unidade de Obstetrícia, e, em seguida, divididas em grupos com base no desenvolvimento de complicações na gravidez.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Anhembi Morumbi (CAAE 79831417.7.0000.5492), Universidade de São Paulo (CAAE 30460114.5.0000.0068) e Hospital São Francisco de Assis, e foi conduzido de acordo com as Diretrizes do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano e a Declaração de Helsinque.

Todas as pacientes ou responsáveis legais das pacientes forneceram consentimento informado por escrito antes de entrar no estudo.

4.2 SELEÇÃO DE PACIENTE

A seleção das pacientes foi realizada com as gestantes atendidas no pré-natal de alto risco do Hospital São Francisco de Assis, Jacareí / São Paulo, as quais foram convidadas a participar do estudo.

Para evitar viés de seleção, esta foi consecutiva e o diagnóstico cego quanto ao nível da coleta de urina. Após a conclusão da coleta de 100 amostras de urina de pacientes com doença, mais 22 amostras de urina de foram coletadas de pacientes gestantes voluntárias saudáveis.

O método de amostragem foi não probabilística. A Idades Elegíveis para Estudo foi de 18 anos ou mais. Os critérios de Inclusão e Exclusão foram aplicados para a seleção e inscrição das gestantes no estudo.

Os critérios de inclusão foram: Idade gestacional entre 5 e 35 semanas para a primeira visita determinada por ultrassom; pertencer ao grupo de alto risco (presença de fatores de risco específicos para parto prematuro, hipertensão induzida pela gravidez ou retardo de crescimento intrauterino).

Critérios de inclusão para o grupo controle: Idade gestacional entre 5 e 35 semanas que foram atendidas no pronto atendimento do Hospital São Francisco de Assis e que consentiu em participar do estudo; pertencer ao grupo de baixo risco (gravidez normal, sem riscos, sem fatores para parto prematuro, hipertensão induzida pela gravidez ou retardo de crescimento intrauterino);

Os critérios de exclusão foram: malignidade conhecida na gestação; gravidez sem confirmação ultrassonográfica da idade gestacional; gravidez multifetal com 3 ou mais fetos; sangramento vaginal ativo; presença de doença crônica grave (insuficiência renal, doença cardíaca congestiva, insuficiência respiratória crônica, etc.); portadoras de asma exigindo esteróides sistêmicos; gestantes em tratamento com anti-inflamatórios não esteróides ou plaquetários; portadoras de hepatite e por fim, falta de consentimento informado.

4.3 CONSENTIMENTO INFORMADO

AS PACIENTES SELECIONADAS FORAM CONVIDADAS A PARTICIPAR DA PESQUISA LIVREMENTE E RECEBERAM TODAS AS INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS SOBRE O ESTUDO. APÓS, ESCLARECIDAS TODAS AS DÚVIDAS, TODAS ASSINARAM O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AUTORIZANDO A PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA.

4.4 AVALIAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico de hipertensão gestacional ou diabetes mellitus gestacional foi realizado pelos médicos obstetras do hospital durante o pré-natal. As amostras de urina foram codificadas apenas por números, os quais foram correlacionados aos nomes das pacientes. Os dados foram armazenados em um programa de computador protegido por senha, de acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados do Brasil.

No laboratório clínico foram realizadas as medições de angiotensinogênio e 6-sulfatoximelatonina. As amostras de urina foram obtidas em caso de intercorrências na gravidez, ocasião em que as gestantes procuraram atendimento médico. A urina foi coletada como a primeira urina da manhã e utilizada para os testes urinários de proteína, creatinina, 6-sulfatoximelatonina e angiotensinogênio.

Proteinúria (mg/dl) e creatinina urinária (mg/dl) foram determinadas pelo laboratório do hospital. A partir dessas medidas, a proporção de dosagem de proteína / creatinina, a proporção de excreção de creatinina em mg/24 horas e a estimativa de proteína urinária de 24 horas (mg/24 horas) foram determinadas.

O Angiotensinogênio urinário e 6-sulfatoximelatonina foram medidos pelo método ELISA sanduíche (Ensaio de imunoabsorção enzimática), o qual permite a detecção do angiotensinogênio e 6-sulfatoximelatonina sensíveis e específicos em amostras da primeira urina da manhã. Os kits ELISA para angiotensinogênio e 6-sulfatoximelatonina foram da IBL (International GmbH Germany). Calculamos a quantidade excretada de 6-sulfatoximelatonina em 24 h para cada amostra de urina: $\mu\text{g}/24 \text{ h} = \mu\text{g}/\text{L} \times \text{L}/24 \text{ h}$, bem como ng/ml para o angiotensinogênio urinário.

Todas as amostras de urina maternas foram analisadas em duplicado, sendo desconhecido pelo laboratório o estado diagnóstico dos sujeitos do estudo no momento da análise.

A excreção urinária de angiotensinogênio foi analisada por ensaio sanduíche-ELISA (KOBORI; ALPER; SHENAVA; KATSURADA et al., 2009). A

melatonina urinária excretada durante a noite foi determinada através da molécula de 6-sulfatoximelatonina. Trata-se de um metabólito liberado na urina que se correlaciona diretamente com a melatonina produzida, sendo um método não invasivo de dosagem da referida molécula (BALTATU; AFECHE; JOSÉ DOS SANTOS; CAMPOS et al., 2002; CAMPOS; BUENO; BARCELOS; HALPERN et al., 2020).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos dados encontrados foi apresentada por grupos ou quartis das amostras estudadas. Sendo aplicada posteriormente a inferência estatística por meio de testes não paramétricos.

Neste estudo utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, o qual é utilizado para realizar comparação de três ou mais grupos independentes entre si, cuja variável deve ser de mensuração ordinal. Este teste é usado para testar a hipótese nula, quando não há diferenças significativas entre os grupos. Caso a hipótese nula seja rejeitada, os grupos possuem diferenças significativas (LEVIN; RUBIN, 2004).

Após a realização do teste de Kruskal-Wallis o estudo foi seguido por uma comparação da classificação média de cada grupo com a classificação média do grupo controle (gestantes saudáveis).

Foi empregada a correção de testes múltiplos por meio do controle da taxa de descoberta falsa (FDR) com o método de step-up de Benjamini, Krieger e Yekutieli. Este teste primeiro avalia a distribuição dos valores P para estimar a fração das hipóteses nulas que são realmente verdadeiras. É uma proposta alternativa para controlar o erro tipo I.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando GraphPad Prism versão 8.1.2 para Mac OS X, GraphPad Software, La Jolla California USA¹.

¹ www.graphpad.com

As classificações do gráfico foram apresentadas. As diferenças foram consideradas significativas quando a probabilidade de um erro Tipo I foi inferior a 5% ($p < 0,05$) e erro padrão utilizado.

5 RESULTADOS

A amostra do estudo contou com a população de 122 gestantes sendo 100 com patologias diagnosticadas e 22 gestantes voluntárias saudáveis. As 100 gestantes de alto risco que realizaram o pré-natal no ambulatório do Hospital São Francisco de Assis foram distribuídas entre as faixas etárias de 18 a 45 anos, conforme mostra a Tabela 1. Sendo 24% entre 26 e 30 anos, 22% entre 31 e 34 anos e gestantes com mais de 35 anos somam 30%.

Tabela 1. Distribuição por faixa etária das gestantes que participaram do estudo e que eram de alto risco.

Variável	n	%
18 a 20	8	8%
21 a 25	16	16%
26 a 30	24	24%
31 a 34	22	22%
35 a 40	19	19%
41 a 45	11	11%

Fonte: dados da pesquisa

Já o grupo controle contou com 22 gestantes entre 18 e 35 anos, sendo 55% entre 21 a 25 anos, 32 % de 18 a 20 anos, acima de 26 anos somam 14%, conforme mostra a tabela 2.

Tabela 2. Distribuição por faixa etária das gestantes que participaram do estudo e que eram do grupo controle.

Idade	n	%
18 a 20	7	32%
21 a 25	12	55%
26 a 30	2	9%
31 a 35	1	5%

Fonte: dados da pesquisa

O número de gestações das participantes variou de uma gestação com 20% das participantes, duas gestações com 25% das gestantes, três gestação com 24% das participantes, quatro gestações com 15% das gestantes e 5 gestações ou mais somando 16% das participantes, conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3. Distribuição das gestantes por número de gestação.

Número de gestações	n	%
Gesta 1	20	20%
Gesta 2	25	25%
Gesta 3	24	24%
Gesta 4	15	15%
Gesta 5	7	7%
Gesta 6	7	7%
Gesta 7	0	0%
Gesta 8	1	1%
Gesta 9	1	1%

Fonte: dados da pesquisa

A tabela 4 mostra o número de gestantes com diabetes e hipertensão das 100 gestantes de alto risco que participaram do estudo. Trinta e sete por cento tinham hipertensão e 24% tinham diabetes gestacional.

Tabela 4. Número de gestantes por doença: hipertensão e diabetes gestacional.

Doença	n	%
Hipertensão Gestacional	37	37%
Diabetes Gestacional	24	24%

Fonte: dados da pesquisa

De acordo com os resultados da Figura 5 o angiotensinogênio urinário (relação angiotensinogênio-creatinina) aumentou significativamente nas amostras da primeira urina da manhã de pacientes com diabetes gestacional e hipertensão gestacional.

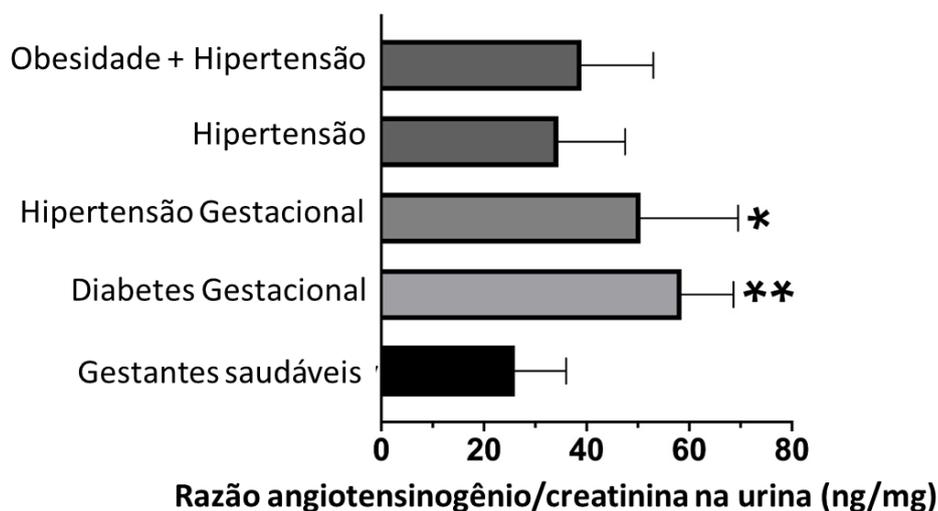


Figura 5 – Classificação de íons medianos com intervalo interquartil: Teste de angiotensinogênio urinário de Kruskal-Wallis - creatinina (ng / mg). *, p <0,05 e **, p <0,005 em comparação ao grupo saudável.

Na Figura 5 foi empregado o teste de Kruskal-Wallis para o angiotensinogênio/creatinina (ng/mg) urinária, no qual os dados em (*) empregaram um grau de significância *, p <0,05 e **, p <0,005 em comparação ao grupo saudável.

Em relação aos dados referentes a 6-sulfatoximelatonina urinária (ug/h) foi possível observar uma significativa redução nas amostras da primeira urina da manhã de pacientes com diabetes gestacional e hipertensão gestacional como mostra a Figura 6.

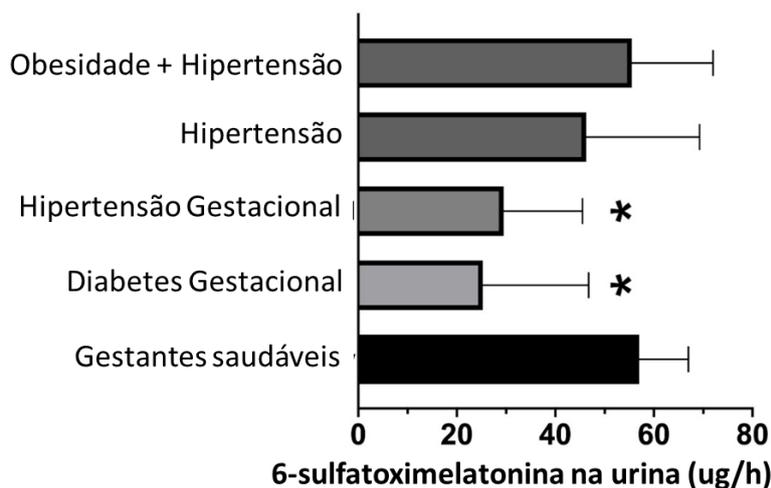


Figura 6 – Gráfico de classificação mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis de 6-sulfatoximetatonina na urina (ug / h). *, p <0,05 em comparação ao grupo saudável.

A unidade do eixo horizontal é dada em ug/h, pois calculamos a quantidade excretada de 6-sulfatoximetatonina em 24 h para cada amostra de urina.

Na Figura 6 a classificação mediana foi encontrada empregando-se intervalos interquartis no teste de Kruskal-Wallis de 6-sulfatoximetatonina na urina (ug/h) onde os dados em * empregaram um grau de significância de $p < 0,05$ em comparação ao grupo saudável.

De acordo com a Figura 7 a proporção de angiotensinogênio-6-sulfatoximetatonina-creatinina aumentou significativamente nas amostras da primeira urina da manhã de pacientes com diabetes gestacional e hipertensão gestacional.

A classificação da mediana com intervalo interquartil do teste de Kruskal-Wallis de AGT / 6-SM / creatinina na urina empregou o grau de significância para **, $p < 0,005$ comparado ao grupo saudável.

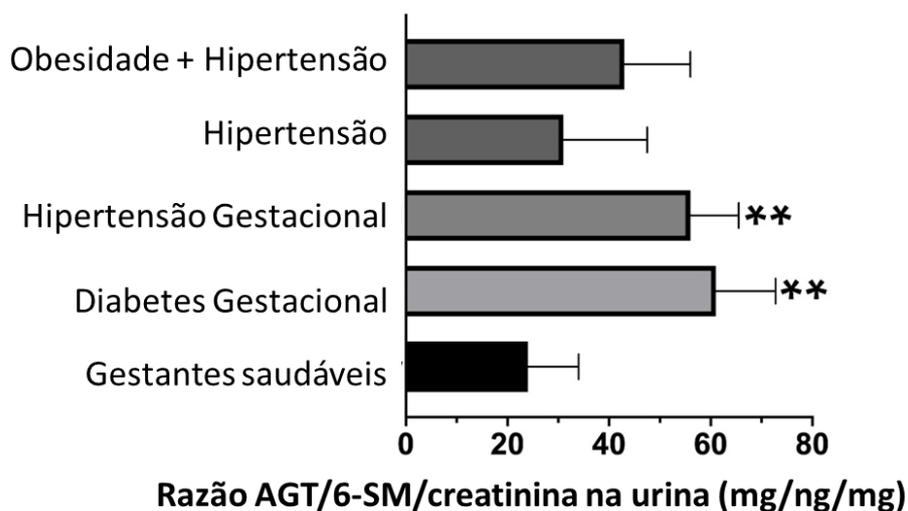


Figura 7 – Classificação da mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis de AGT / 6-SM / urina de creatinina. AGT = angiotensinogênio; 6-SM = 6-sulfatoximelatonina. **, p <0,005 comparado ao grupo saudável.

A Figura 8 aponta que a relação proteína-creatinina não foi diferente entre os grupos de estudo.

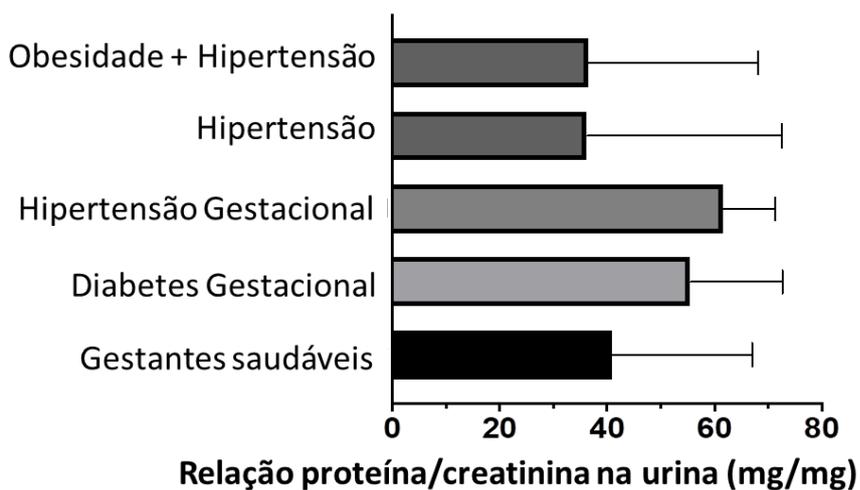


Figura 8 – Gráfico de classificação da mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis da relação proteína / creatinina.

Os estudos revelaram que a estimativa de proteína na urina de 24 horas (mg / 24 horas) não foi diferente entre os grupos de estudo como ilustra a Figura 9.

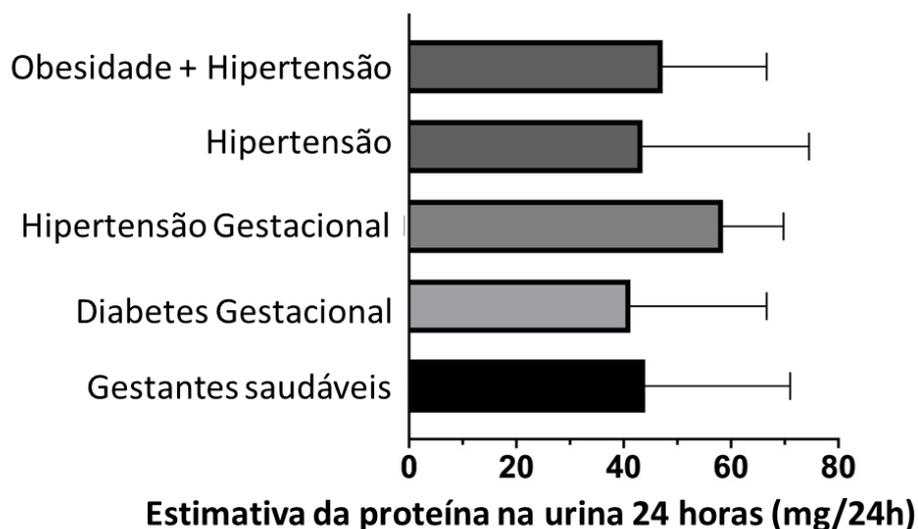


Figura 9 – Gráfico de classificação da mediana com intervalo interquartil: teste de Kruskal-Wallis para estimativa de proteína na urina de 24 horas (mg / 24h).

Os achados sugerem que a relação angiotensinogênio-melatonina-creatinina urinária seja considerada como um possível biomarcador para o diagnóstico de diabetes gestacional ou hipertensão. Esses achados podem apoiar o desenvolvimento de ferramentas e estratégias diagnósticas para reconhecer pacientes com risco de complicações na gravidez.

6 DISCUSSÃO

A incidência de gestação em mulheres com idade avançada vem aumentando no Brasil nos últimos anos, a qual é definida como toda gravidez que ocorre em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos (ALVES; FEITOSA; MENDES; CAMINHA, 2017). Neste estudo 30% das gestantes tinham 35 anos ou mais. O aumento da idade materna traz consequências tanto para mãe, quanto para o recém-nascido, pois aumenta o risco de doenças, que pode ser decorrente da própria senescência ovariana, ou da existência de comorbidades, que aumenta com o decorrer da idade (ALDRIGHI; WALL; SOUZA, 2018).

Considerando a importância do bem estar materno e neonatal e os benefícios do tratamento precoce das doenças na gestação, as informações produzidas com foco neste contexto permitirá a compreensão das correlações entre os dados e contribuirá na produção de ações pela equipe assistencial visando o controle e redução da taxa de morbimortalidade materna e neonatal.

No presente estudo, corroborando com estudos e pesquisas apresentadas no referencial teórico, foi possível identificar que os níveis de angiotensinogênio na urina podem indicar a ativação do Sistema Renina Angiotensina intra-renal durante o diabetes gestacional ou a hipertensão, enquanto a síntese de melatonina demonstrou ser reduzida. Sugerimos que a relação angiotensinogênio-melatonina-creatinina urinária seja considerada como um possível biomarcador para o diagnóstico de diabetes gestacional ou hipertensão. Este estudo apoia pesquisas realizadas para o desenvolvimento de ferramentas e estratégias diagnósticas para identificar pacientes com risco de complicações na gravidez.

O angiotensinogênio é uma das proteínas mais pesquisadas na patogênese da hipertensão arterial e pré-eclâmpsia. Embora a medicina tenha evoluído muito, essas doenças ainda representam um fator risco importante de mortalidade perinatal (ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA; KMIEĆ; STEFAŃSKA; SWORCZAK, 2018). Durante a gestação, normalmente, já ocorre um aumento

gradual da atividade do Sistema Renina Angiotensina, sendo no final da gestação esse aumento ocorre de 3 a 7 vezes mais quando comparado aos valores iniciais da gestação. Deste modo a suprarregulação de AGT desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da hipertensão (KOBORI; NAVAR, 2011).

Farrar (2016) aponta que a gestação está associada à resistência à insulina análoga a que encontramos no diabetes tipo 2. Essa mudança ocorre normalmente no segundo trimestre, sendo aumentada progressivamente até o termo. Esse processo acontece para facilitar o transporte de glicose por meio da placenta para garantir o crescimento fetal normal. A transferência de glicose pela placenta estimula a secreção de insulina pancreática fetal, a qual atua como um hormônio de crescimento essencial. A resistência à ação da insulina materna pode se tornar aumentada o que leva a gestante a ter hiperglicemia, provocando o diabetes gestacional.

Nesse estudo o angiotensinogenio urinário aumentou significativamente nas amostras da primeira urina da manhã de pacientes com diabetes gestacional e hipertensão gestacional. Portanto, os dados dessa pesquisa sugerem que os níveis de angiotensinogênio urinário podem ser um biomarcador potencial para a hipertensão e diabetes gestacional.

Segundo Ramiro-Cortijo et al., (2016), outro antioxidante endógeno importante durante a gravidez é melatonina. Estudos falam que este hormônio demonstra ser muito significativo para o sucesso da gestação e é essencial no desenvolvimento fetal. Zeng et al., (2016), também afirma que a redução na circulação de níveis de melatonina foram associados com a gravidade ou tempo de início da pré-eclampsia e Amaral et al., (2014) relaciona a hiperglicemia com uma deficiência na síntese de melatonina.

Há evidências de que, não só, a angiotensina interfere na síntese e liberação da melatonina, mas também, que ambos os hormônios interagem em vários níveis, mostrando que na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e metabólicas esses metabólitos possuem efeitos opostos (AITEKENOV; GAIPOV; BUKASOV, 2021)

Quando dosado a 6-sulfatoximelatonina urinária foi possível observar uma redução em mulheres com pré-eclâmpsia e diabetes gestacional quando comparadas com mulheres sem doenças na gestação.

Tanto a pré-eclâmpsia, quanto a diabetes gestacional são complicações da gravidez que aumentam a morbimortalidade perinatal. A terapia atual para essas doenças é direcionada para a fase final da doença, momento no qual os sintomas já estão aparentes. A identificação de biomarcadores no início da gravidez é desejável a fim de prevenir ou diminuir o impacto de doenças relacionadas à patologias durante a gestação.

O resultado apresentado neste estudo mostra que houve a sensibilidade preditiva e especificidade das complicações da gravidez com biomarcadores urinários selecionados, o que pode contribuir para a prevenção ou tratamento precoce da hipertensão gestacional e do diabetes.

Muitas pesquisas sugerem novos biomarcadores urinários para detecção precoce de doenças, como complicações da gravidez. Esses biomarcadores contribuem de forma valiosa com informações importantes sobre o estado fisiopatológico de muitas doenças (AITEKENOV; GAIPOV; BUKASOV, 2021). A urina apresenta muitos benefícios para uso na descoberta precoce de doenças, pois não requer nenhum procedimento invasivo, apresenta baixo risco de infecção para muitos patógenos (BOTEZATU; SERDYUK; POTAPOVA; SHELEPOV et al., 2000), não sofre proteólise e a análise deste material é mais fácil do que do sangue por conter proteínas altamente solúveis (OMENN; STATES; ADAMSKI; BLACKWELL et al., 2005) e baixo peso molecular (THEODORESCU; MISCHAK, 2007).

Conforme citado por Jones et al., (2021) e Oglak et al., (2021) esses painéis de biomarcadores fornecem uma escolha futura importante para a detecção precoce, diagnóstico e prevenção de doenças, bem como para rastrear a progressão e resposta à terapia. Atualmente, não há nenhum teste para identificar precocemente a hipertensão e diabetes gestacional.

Similarmente a outros estudos, nesta coorte descobrimos que tanto os níveis angiotensinogenio, quanto 6-sulfatoximelatonina urinários estão alterados

durante a gravidez em pacientes com hipertensão gestacional e diabetes gestacional.

Para Debernardi, et al., (2020) o desenvolvimento de modelos logísticos integrando este painel de biomarcadores com dados demográficos e clínicos poderia tornar possível estratificar pacientes com risco "normal" ou "grave" de desenvolver diabetes gestacional e hipertensão, além do grande benefício que haverá é o avanço no diagnóstico mais cedo dessas doenças possibilitando o início do tratamento mais rápido e contribuindo para diminuir a morbimortalidade de mães e bebês.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho de dissertação cumpriu seu objetivo primário de avaliar o angiotensinogênio e a melatonina como potenciais biomarcadores urinários para diagnósticos de complicações na gravidez, como diabetes e hipertensão, seguindo os critérios de inclusão e exclusão.

Seus achados sugerem que houve ativação do sistema renina angiotensina e os níveis de angiotensinogênio urinário aumentaram significativamente nas amostras de urina de pacientes com diabetes gestacional e hipertensão gestacional, enquanto a produção de melatonina parece ser reduzida nessas doenças.

A análise das dosagens urinárias dos biomarcadores estudados nas gestantes recrutadas na coorte, nos mostra a acurácia de cada um dos marcadores urinários dosados e o potencial deste na predição da hipertensão gestacional ou do diabetes gestacional.

Como ainda não existe um biomarcador para predição de doenças em gestantes, o estudo de novos biomarcadores relacionados com as principais doenças do período gestacional possui grande relevância, já que podem identificar o diagnóstico precoce da diabetes gestacional e hipertensão gestacional, deste modo, uma vez identificada a predição da doença, este estudo auxilia na adoção de medidas preventivas e terapêuticas adequadas para evitar ou retardar a doença hipertensiva e diabetes na gestante, bem como o surgimento de complicações.

8 CONCLUSÃO

Em resumo, conclui-se que é possível que a relação angiotensinogênio-melatonina-creatinina pode ser útil para o diagnóstico precoce do diabetes gestacional ou hipertensão. Isto pode ser facilmente detectado pela urina utilizando o método elisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AITEKENOV, S.; GAIPOV, A.; BUKASOV, R. Review: Detection and quantification of proteins in human urine. **Talanta**, 223, n. Pt 1, p. 121718, Feb 2021.

ALDRIGHI, J. D.; WALL, M. L.; SOUZA, S. R. R. K. Vivência de mulheres na gestação em idade tardia. **Rev. Gaúcha Enferm.**, 39, p. e2017-0112, 2018.

ALVES, N. C. C.; FEITOSA, K. M. A.; MENDES, M. E. S.; CAMINHA, M. F. C. Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos. **Rev. Gaúcha Enferm.**, 28, n. 4, p. e2017-0042, 2017.

AMARAL, F. G.; TURATI, A. O.; BARONE, M.; SCIALFA, J. H. *et al.* Melatonin synthesis impairment as a new deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. **J Pineal Res**, 57, n. 1, p. 67-79, Aug 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 36 Suppl 1, p. S67-74, Jan 2013.

BA AQEEL, S. H.; SANCHEZ, A.; BATLLE, D. Angiotensinogen as a biomarker of acute kidney injury. **Clin Kidney J**, 10, n. 6, p. 759-768, Dec 2017.

BALTATU, O.; AFECHE, S. C.; JOSÉ DOS SANTOS, S. H.; CAMPOS, L. A. *et al.* Locally synthesized angiotensin modulates pineal melatonin generation. **J Neurochem**, 80, n. 2, p. 328-334, Jan 2002.

BALTATU, O. C.; AMARAL, F. G.; CAMPOS, L. A.; CIPOLLA-NETO, J. Melatonin, mitochondria and hypertension. **Cell Mol Life Sci**, 74, n. 21, p. 3955-3964, 11 2017.

BLOIS, S. M.; DECHEND, R.; BARRIENTOS, G.; STAFF, A. C. A potential pathophysiological role for galectins and the renin-angiotensin system in preeclampsia. **Cell Mol Life Sci**, 72, n. 1, p. 39-50, Jan 2015.

BOTEZATU, I.; SERDYUK, O.; POTAPOVA, G.; SHELEPOV, V. *et al.* Genetic analysis of DNA excreted in urine: a new approach for detecting specific genomic DNA sequences from cells dying in an organism. **Clin Chem**, 46, n. 8 Pt 1, p. 1078-1084, Aug 2000.

BRITO, K. K.; MOURA, J. R. P.; SOUSA, M. J.; BRITO, J. V. *et al.* Prevalência das síndromes hipertensivas específicas da gestação (SHEG). **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, 7, n. 3, p. 2717-2725, 2015.

CAMPOS, L. A.; BUENO, C.; BARCELOS, I. P.; HALPERN, B. *et al.* Melatonin Therapy Improves Cardiac Autonomic Modulation in Pinealectomized Patients. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 11, p. 239, 2020.

CAMPOS, L. A.; CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G.; MICHELINI, L. C. *et al.* The Angiotensin-melatonin axis. **Int J Hypertens**, 2013, p. 521783, 2013.

CHEN, C.; YANG, X.; LEI, Y.; ZHA, Y. *et al.* Urinary Biomarkers at the Time of AKI Diagnosis as Predictors of Progression of AKI among Patients with Acute Cardiorenal Syndrome. **Clin J Am Soc Nephrol**, 11, n. 9, p. 1536-1544, 09 2016.

DEBERNARDI, S.; O'BRIEN, H.; ALGAHMDI, A. S.; MALATS, N. *et al.* A combination of urinary biomarker panel and PancRISK score for earlier detection of pancreatic cancer: A case-control study. **PLoS Med**, 17, n. 12, p. e1003489, 12 2020.

FARRAR, D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. **Int J Womens Health**, 8, p. 519-527, 2016.

FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalence of obesity and associated factors in the Brazilian population: a study of data from the 2013 National Health Survey. **Rev Bras Epidemiol**, 22, p. e190024, Apr 2019.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J. *et al.* *Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico.* **Arq Bras Endocrinol Metab**, 46, n. 1, p. 16-26, 2002.

HRENAK, J.; PAULIS, L.; REPOVA, K.; AZIRIOVA, S. *et al.* Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review). **Curr Pharm Des**, 21, n. 7, p. 936-949, 2015.

JONES, A.; CZARNECKI, P.; DHANAPALA, L.; RUSLING, J. F. Multiplexed Protein Biomarker Detection with Microfluidic Electrochemical Immunoarrays. **Methods Mol Biol**, 2237, p. 69-82, 2021.

JURETZKO, A.; STEINBACH, A.; HANNEMANN, A.; ENDLICH, K. *et al.* Urinary Angiotensinogen and Renin Excretion are Associated with Chronic Kidney Disease. **Kidney Blood Press Res**, 42, n. 1, p. 145-155, 2017.

KOBORI, H.; ALPER, A. B.; SHENAVA, R.; KATSURADA, A. *et al.* Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients. **Hypertension**, 53, n. 2, p. 344-350, Feb 2009.

KOBORI, H.; NAVAR, L. G. Urinary Angiotensinogen as a Novel Biomarker of Intrarenal Renin-Angiotensin System in Chronic Kidney Disease. **Int Rev Thromb**, 6, n. 2, p. 108-116, 2011.

LESLIE, M. S.; BRIGGS, L. A. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease and Mortality: A Review. **J Midwifery Womens Health**, 61, n. 3, p. 315-324, May 2016.

LEVIN, R. I.; RUBIN, D. S. **Estadística para administración y economía**. 7 ed. México: Pearson Educación, 2004. 952 p.

LU, H.; CASSIS, L. A.; VANDER KOOI, C. W.; DAUGHERTY, A. Corrigendum: Structure and functions of angiotensinogen. **Hypertens Res**, 39, n. 11, p. 827, 11 2016.

MURANO, Y.; NISHIZAKI, N.; ENDO, A.; IKEDA, N. *et al.* Evaluation of kidney dysfunction and angiotensinogen as an early novel biomarker of intrauterine growth restricted offspring rats. **Pediatr Res**, 78, n. 6, p. 678-682, Dec 2015.

OGLAK, S. C.; OBUT, M. Expression of ADAMTS13 and PCNA in the Placentas of Gestational Diabetic Mothers. **Int. J. Morphol.**, 39, n. 1, p. 38-44, 2021.

OHASHI, N.; ISHIGAKI, S.; ISOBE, S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. **Hypertens Res**, 42, n. 6, p. 761-768, 06 2019.

OMENN, G. S.; STATES, D. J.; ADAMSKI, M.; BLACKWELL, T. W. *et al.* Overview of the HUPO Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a

core dataset of 3020 proteins and a publicly-available database. **Proteomics**, 5, n. 13, p. 3226-3245, Aug 2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil**. Brasília, DF., p. 32. 2016.

PAGOTTO, V.; MARTÍNEZ, M. L. P.; DIEGO, H. G.; POCHETTINO, P. A. *et al.* Evaluación de la tendencia de diabetes gestacional en un período de 11 años en Buenos Aires, Argentina. **Rev. méd. Chile**, 148, n. 8, 2020.

PERAÇOLI, J. C.; BORGES, V. T. M.; RAMOS, J. G. L.; CAVALLI, R. C. *et al.* Pre-eclampsia/Eclampsia. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 41, n. 5, p. e1-e2, May 2019.

PHIPPS, E.; PRASANNA, D.; BRIMA, W.; JIM, B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. **Clin J Am Soc Nephrol**, 11, n. 6, p. 1102-1113, 06 2016.

RAMIRO-CORTIJO, D.; HERRERA, T.; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, P.; LÓPEZ DE PABLO, Á. *et al.* Maternal plasma antioxidant status in the first trimester of pregnancy and development of obstetric complications. **Placenta**, 47, p. 37-45, 11 2016.

RAMOS, J. G. L.; SASS, N.; COSTA, S. H. M. Preeclampsia. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 39, n. 9, p. 496-512, Sep 2017.

SAGRILLO-FAGUNDES, L.; SOLIMAN, A.; VAILLANCOURT, C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. **Minerva Ginecol**, 66, n. 3, p. 251-266, Jun 2014.

SANTOS, P. A.; MADI, J. M.; SILVA, E. R.; VERGANI, D. O. P. *et al.* Gestational Diabetes in the Population Served by Brazilian Public Health Care. Prevalence and Risk Factors. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 42, n. 1, p. 12-18, Jan 2020.

SERT, U. Y.; OZGU-ERDINC, A. S. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis. **Adv Exp Med Biol**, 1307, p. 231-255, 2021.

SILVA, R. B.; RIOS, D. L. S. Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, 10, n. 1, p. 28-40, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Diabetes mellitus gestacional. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 54, n. 6, p. 477-480, 2008.

SOUSA, M. G.; LOPES, R. G. C.; ROCHA, M. L. T. L.; LIPPI, U. G. *et al.* Epidemiology of arterial hypertension in pregnant. **Einstein (Sao Paulo)**, 18, p. eAO4682, 2019.

TAIN, Y. L.; HUANG, L. T.; HSU, C. N. Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? **Int J Mol Sci**, 18, n. 2, Feb 2017.

THEODORESCU, D.; MISCHAK, H. Mass spectrometry based proteomics in urine biomarker discovery. **World J Urol**, 25, n. 5, p. 435-443, Oct 2007.

VADALÀ, C.; CERNARO, V.; SILIGATO, R.; GRANESE, R. *et al.* [Long-term outcome of renal function in women with preeclampsia and pregestational diabetes]. **G Ital Nefrol**, 34, n. Nov-Dec, Dec 2017.

YILMAZ, Z.; YILDIRIM, T.; YILMAZ, R.; AYBAL-KUTLUGUN, A. *et al.* Association between urinary angiotensinogen, hypertension and proteinuria in pregnant women with preeclampsia. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, 16, n. 3, p. 514-520, Sep 2015.

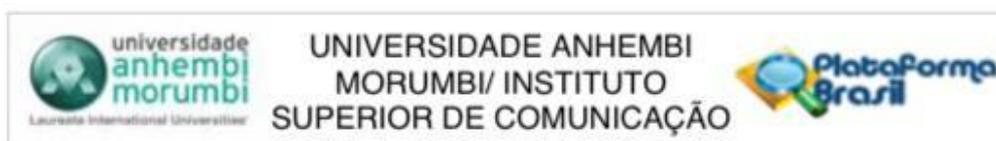
ZAPELINI, R. M.; MARTINELLI, M. T.; JOÃO, R. M.; ISER, B. P. M. Critérios diagnósticos e prevalência de Diabetes Mellitus Gestacional em um hospital do sul de Santa Catarina. **Revista da AMRIGS**, 59, n. 3, p. 177-181, 2015.

ZENG, K.; GAO, Y.; WAN, J.; TONG, M. *et al.* The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia. **J Hum Hypertens**, 30, n. 11, p. 666-671, 11 2016.

ZHANG, Y.; SUN, C. M.; HU, X. Q.; ZHAO, Y. Relationship between melatonin receptor 1B and insulin receptor substrate 1 polymorphisms with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep**, 4, p. 6113, Aug 2014.

ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA, R.; KMIEĆ, P.; STEFAŃSKA, K.; SWORCZAK, K. Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Pathogenesis of Pregnancy-Induced Hypertension. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, 126, n. 6, p. 362-366, Jun 2018.

ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação de Biomarcadores Urinários Prognósticos para Preeclâmpsia e Outras Complicações na Gravidez no Primeiro Trimestre de Gestação

Pesquisador: Luciana Aparecida Campos Baltatu

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79831417.7.0000.5492

Instituição Proponente: ISCP - SOCIEDADE EDUCACIONAL S.A.

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

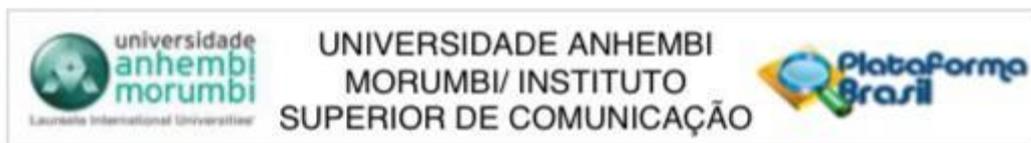
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.455.745

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO: Pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, restrição do crescimento fetal e parto prematuro são complicações comuns da gestação e principais causas de morbimortalidade perinatal. A pesquisa e o desenvolvimento de marcadores bioquímicos confiáveis para predição e diagnóstico de complicações da gravidez podem ter um grande impacto na saúde materna e vários foram sugeridos. Embora existam muitos dados sobre marcadores bioquímicos no sangue e resultados de gestações, poucos estudos avaliaram seus valores na urina de mulheres grávidas. **Objetivos:** O objetivo geral do nosso estudo é avaliar novos biomarcadores, preditivos da doença, que estejam presentes e mensuráveis na urina de mulheres grávidas. Pretendemos determinar a precisão preditiva de novos biomarcadores urinários do primeiro trimestre para complicações da gravidez em mulheres. Nossos objetivos específicos são: a) Investigar a sensibilidade e a especificidade de complicações da gravidez com biomarcadores urinários selecionados; b) Avaliar a sinergia potencial de uma abordagem combinada de biomarcadores para prever resultados de gestação. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional longitudinal prospectivo de uma coorte de gestantes do Vale do Paraíba, São José dos

Endereço: Rua Casa do Ator, 294 - 7º andar - Unidade 5
Bairro: Vila Olímpia **CEP:** 04.546-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3847-3033 **Fax:** (11)3847-3232 **E-mail:** ctorres@anhembi.br



Continuação do Parecer: 2.455.745

Campos, inscritas no pré-natal no hospital pertencente ao Vale do Paraíba. A coorte será estudado para possíveis biomarcadores urinários no final do primeiro trimestre da gravidez e será acompanhada para complicações da gravidez. Os biomarcadores visados a serem estudados são:

angiotensinogênio, melatonina, proteínas de choque térmico HSP 70 e 90 e fatores feto-placentários incluindo gonadotrofina coriônica humana

(hCG), estriol, alfa fetoproteína (AFP) e proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP- A). Resultados Esperados e Significância do

Projeto: Esperamos que o resultado deste projeto proposto nos proporcione um avanço em diagnóstico precoce de doenças associadas à gravidez.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo geral do nosso estudo é avaliar biomarcadores inovadores, preditivos de doença, que estejam presentes e mensuráveis na urina inteira

de mulheres grávidas. Pretendemos determinar a precisão preditiva de novos biomarcadores urinários do primeiro trimestre para complicações da gravidez.

Objetivo Secundário:

• Investigar a sensibilidade preditiva e a especificidade das complicações da gravidez com biomarcadores urinários selecionados. • Avaliar a sinergia

potencial de uma abordagem de biomarcadores combinados para prever os resultados da gravidez.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existem riscos para o paciente, pois a coleta de urina é de forma não-invasiva.

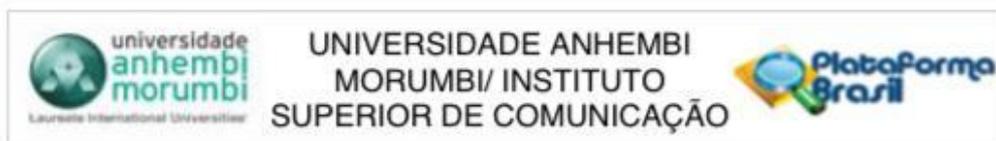
Benefícios:

A pesquisa e o desenvolvimento de marcadores bioquímicos confiáveis para predição e diagnóstico de complicações da gravidez podem ter um grande impacto na saúde materna e do bebê.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um projeto com condições de realização, claramente definido em termos metodológicos e logísticos, caracterizando exequibilidade na proposta.

Endereço: Rua Casa do Ator, 294 - 7º andar - Unidade 5
Bairro: Vila Olímpia **CEP:** 04.546-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3847-3033 **Fax:** (11)3847-3232 **E-mail:** ctorres@anhemi.br



Continuação do Parecer: 2.455.745

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequados e contemplam as exigências da resolução 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

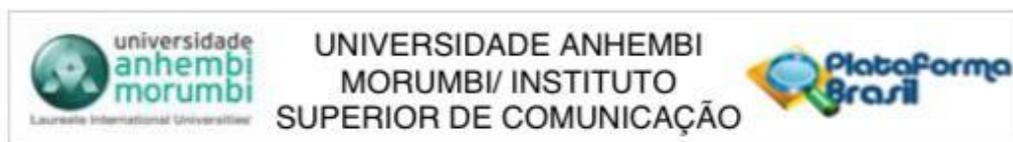
Considerações Finais a critério do CEP:

1. Apresentar relatório parcial da pesquisa, semestralmente, a contar do início da mesma.
2. Apresentar relatório final da pesquisa até 30 dias após o término da mesma.
3. O CEP UAM deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
4. Quaisquer documentações encaminhadas ao CEP UAM deverão conter junto uma Carta de Encaminhamento, em que conste o objetivo e justificativa do que esteja sendo apresentado.
5. Caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, o CEP UAM deverá ser comunicado, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.
6. O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa.
7. Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1030627.pdf	10/11/2017 19:06:46		Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	10/11/2017 19:06:03	Luciana Aparecida Campos Baltatu	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao1.pdf	10/11/2017 10:12:05	Luciana Aparecida Campos Baltatu	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	10/11/2017 10:11:52	Luciana Aparecida Campos Baltatu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/11/2017 10:09:17	Luciana Aparecida Campos Baltatu	Aceito

Endereço: Rua Casa do Ator, 294 - 7º andar - Unidade 5
 Bairro: Vila Olímpia CEP: 04.546-000
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3847-3033 Fax: (11)3847-3232 E-mail: ctores@anhemb.br



Continuação do Parecer: 2.455.745

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	10/11/2017 10:09:04	Luciana Aparecida Campos Baltatu	Aceito
---	-------------	------------------------	-------------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

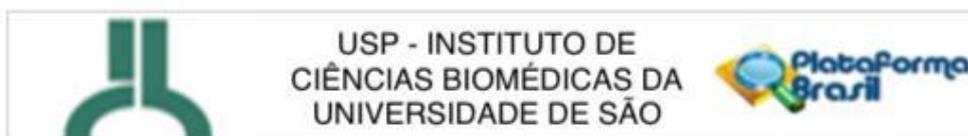
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Dezembro de 2017

Assinado por:
CARLOS ROCHA OLIVEIRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Casa do Ator, 294 - 7º andar - Unidade 5
Bairro: Vila Olímpia **CEP:** 04.546-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3847-3033 **Fax:** (11)3847-3232 **E-mail:** ctorres@anhemi.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação de Biomarcadores Urinários Prognósticos para Preeclampsia e Outras Complicações na Gravidez no Primeiro Trimestre de Gestação

Pesquisador: Luciana Aparecida Campos Baltatu

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79831417.7.3001.5467

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - ICB/USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.519.115

Apresentação do Projeto:

O projeto da Luciana A. Campos Baltatu, PhD – Universidade Anhembi Morumbi– Centro de Inovação, Tecnologia e Educação (CITE) visa o desenvolvimento de Biomarcadores Urinários Prognósticos para Pré-eclâmpsia, será desenvolvido no laboratório do Prof. José Cipolla-Neto, MD PhD nas dependências do ICB.

Objetivo da Pesquisa:

Ela visa o estudo de marcadores bioquímicos confiáveis para predição e diagnóstico de complicações da gravidez e o objetivo geral do nosso estudo é avaliar novos biomarcadores, preditivos da doença, que estejam presentes e mensuráveis na urina de mulheres grávidas. Especificamente os pesquisadores pretendem: i) Investigar a sensibilidade e a especificidade de complicações da gravidez com biomarcadores urinários selecionados; ii) Avaliar a sinergia potencial de uma abordagem combinada de biomarcadores para prever resultados de gestação. Este estudo será observacional longitudinal prospectivo de uma coorte de gestantes do Vale do Paraíba, São José dos Campos, inscritas no pré-natal no hospital pertencente ao Vale do Paraíba. A coorte será estudada no final do primeiro trimestre da gravidez e será acompanhada para complicações da gravidez. Os biomarcadores são: angiotensinogênio, melatonina, proteínas de choque térmico HSP 70 e 90 e fatores feto-placentários incluindo gonadotrofina coriônica humana (hCG), estriol, alfa fetoproteína (AFP) e proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP- A).

Endereço: Av. Profª Lineu Prestes, 2415

Bairro: Cidade Universitária

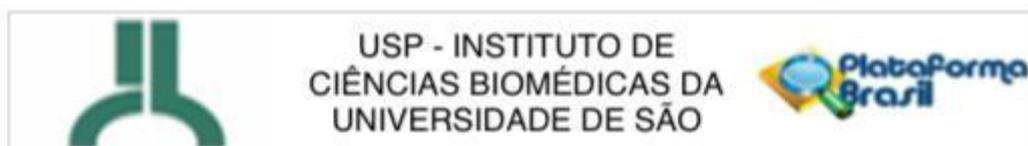
CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7733

E-mail: cep@icb.usp.br



Continuação do Parecer: 2.519.115

Espera-se que o estudo proporcione um avanço em diagnóstico precoce de doenças associadas à gravidez.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este estudo faz uso de urina das grávidas o que é minimamente invasivo e risco mínimo.

Os critérios de inclusão incluem:

- Mulheres de 16 anos ou mais
- A idade gestacional entre 6 e 22 semanas para a primeira visita determinada por ultra-som
- Nullípara
- Grupo de alto risco: presença de fatores de risco específicos para parto prematuro, hipertensão induzida pela gravidez ou atraso no crescimento intra-uterino
- Grupo de baixo risco: gravidez normal sem fatores de risco para parto prematuro, hipertensão induzida por gravidez ou retardo de crescimento intra-uterino (população controle, selecionada entre 6 e 22 semanas na clínica pré-natal). O raciocínio para incluir este grupo é que 50-70% dos partos prematuros ocorrem em pacientes sem fatores de risco para parto prematuro
- Consentir para participar do estudo (assinar TCLE).

11

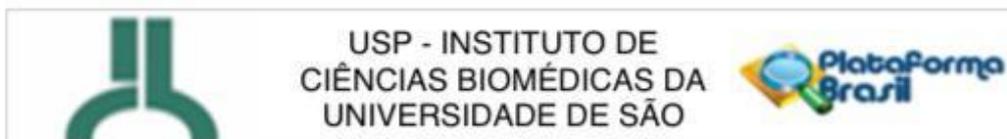
Os critérios de exclusão incluem:

- Malignidade conhecida prévia
- Gravidez sem confirmação ultra-sonográfica da idade gestacional
- Gravidez multifocal com maior ou igual a 3 fetos
- Qualquer hipertensão diagnosticada antes da gravidez atual
- Diabetes
- Hemorragia vaginal ativa
- Doença médica grave (insuficiência renal, doença cardíaca congestiva, insuficiência respiratória crônica, etc.)
- Asma que requerem esteróides sistêmicos
- Paciente que requer medicamentos anti-inflamatórios anti-plaquetários ou não esteróides
- Hepatite ativa
- Falta de consentimento (não assinatura do TCLE).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta é uma pesquisa relevante utilizando técnicas canônicas e bem estabelecidas a ser conduzida em um grupo de pesquisa de excelência no ICB em colaboração com uma pesquisadora do Universidade Anhembi Morumbi, estudando um coorte atendido num Hospital no Vale do Paraíba.

Endereço: Av. Profª Lineu Prestes, 2415
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-000
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3091-7733 E-mail: cep@icb.usp.br



Continuação do Parecer: 2.519.115

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE é diferente do padrão do ICB e gostaria de sugerir que a sentença: "Não existem riscos para o paciente, pois a coleta de urina é de forma não-invasiva." fosse modificada para: "Os riscos para o paciente são mínimos, pois a coleta de urina é não-invasiva." Isto para o TCLE estar em linha com o entendimento da CONEP de que não há pesquisa sem risco

Ademais, sugiro que a sentença: "O objetivo geral do nosso estudo é avaliar biomarcadores inovadores, preditivos de doença, que estejam presentes e mensuráveis na urina inteira de mulheres grávidas. Pretendemos determinar a precisão preditiva de novos biomarcadores urinários do primeiro trimestre para complicações da gravidez" fosse redigida de forma mais simples e concisa para facilitar o entendimento do sujeito de pesquisa. e.g., "pretendemos usar sua urina para testar um teste diagnóstico que ajude a prever problemas durante a gestação e com isto melhorar o cuidado de mães e seus bebês"

Igualmente, o texto: "O benefício esperado é que a pesquisa e o desenvolvimento de marcadores bioquímicos confiáveis para predição e diagnóstico de complicações da gravidez podem ter um grande impacto na saúde materna e do bebê" poderia ser rephraseado da seguinte forma: "O benefício esperado é que possamos desenvolver ensaios clínicos melhores, mais confiáveis".

Recomendações:

Modificar o TCLE para facilitar o entendimento do sujeito de pesquisa e incluir um atefone de contato para os sujeitos de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Colegiado do CEP - ICB concorda com o parecer do relator em aprovar o projeto. Cabe aos pesquisadores executantes elaborar e apresentar a este comitê relatórios anuais (parciais ou final) de acordo com o item II, II.19 e II.20 da resolução 466/12 do Conselho Nacional da Saúde. Com relação às amostras biológicas, em não havendo ainda um biorepositório e se houver retenção de material deverá ser solicitado o devido cadastro conforme modelo constante no "site" do ICB. Ao pesquisador cabe também finalizar o processo junto à plataforma Brasil quando do encerramento deste.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP - ICB concorda com o parecer do relator em aprovar o projeto. Cabe aos pesquisadores executantes elaborar e apresentar a este comitê relatórios anuais (parciais ou final) de acordo com o item II, II.19 e II.20 da resolução 466/12 do Conselho Nacional da Saúde. Com

Endereço: Av. Profª Lineu Prestes, 2415

Bairro: Cidade Universitária

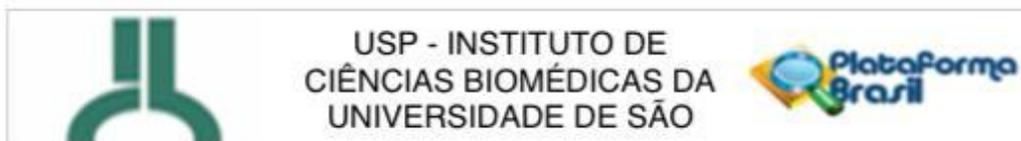
UF: SP

Telefone: (11)3091-7733

Município: SAO PAULO

CEP: 05.508-000

E-mail: cep@icb.usp.br



Continuação do Parecer: 2.519.115

relação às amostras biológicas, em não havendo ainda um biorepositório e se houver retenção de material deverá ser solicitado o devido cadastro conforme modelo constante no "site" do ICB. Ao pesquisador cabe também finalizar o processo junto à plataforma Brasil quando do encerramento deste.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Pesquisadores	CartadeAnueencia_icb.pdf	30/01/2018 09:24:05	Katia Valtrudes Sendeveski Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/11/2017 10:09:17	Luciana Aparecida Campos Baltatu	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	10/11/2017 10:09:04	Luciana Aparecida Campos Baltatu	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 28 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Camila Squarzoni Dale
(Coordenador)

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2415
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7733 **E-mail:** cep@icb.usp.br