

# RASTREAMENTO DE PRÉ-ECLÂMPسيا: NOVAS PERSPECTIVAS

*Pre-eclampsia screening: new perspectives*

**Anna Beatriz Q. B. de Mello<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>**

**Descritores:** pré-eclâmpsia; rastreamento; diagnóstico.

**Keywords:** pre-eclampsia; screening; diagnosis.

## RESUMO

**Introdução:** A pré-eclâmpsia é um dos distúrbios hipertensivos da gestação, é uma doença multissistêmica com complexa etiopatogenia, o que torna difícil elucidar completamente a patologia. Ela é a segunda maior causa de mortalidade materna em todo o mundo, e mesmo assim não há tratamento efetivo, além da interrupção da gestação, isso demonstra a grande necessidade de rastreio e diagnóstico precoce para aplicar as medidas de prevenção secundária. **Objetivo:** Reunir os métodos mais recentes e eficazes para o rastreamento precoce da pré-eclâmpsia. **Métodos:** Foram elegidos 10 artigos das bases de dados Scielo e PubMed, além disso foi utilizado o livro Rezende Obstetrícia para embasamento teórico. **Discussão:** Vários métodos de rastreio da pré-eclâmpsia foram propostos, eles são divididos em história materna, aspectos biofísicos (USG de artérias uterinas, Pressão arterial média) e bioquímicos (biomarcadores inflamatórios e angiogênicos). Esses testes se mostraram eficazes, particularmente no segundo trimestre, com menor sensibilidade e especificidade no primeiro trimestre da gestação. Entretanto, devido à complexidade da etiopatogenia, nenhum dos testes propostos foi considerado suficientemente eficaz para rastreio precoce da patologia, quando feitos de forma isolada, conseqüentemente modelos de triagem combinada foram propostos, apresentando resultados mais promissores. **Conclusão:** Devido ao risco de morbidade e mortalidade, tanto materno quanto fetal, há a necessidade de rastreamento precoce da pré-eclâmpsia, nenhum exame isolado possui eficácia suficiente para realizar essa triagem, contudo protocolos combinados apresentam resultados promissores e podem ser uma importante ferramenta para manejar melhor as pacientes com a doença e permitir uma gestação mais segura tanto para a mãe quanto para o feto.

## ABSTRACT

**Background:** Pre-eclampsia is one of the hypertensive disorders of gestation, it is a multisystemic disease

<sup>1</sup> Acadêmica do 9º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO. annabiaquintanilha@hotmail.com.

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. tcmed@unifeso.edu.br.

with complex etiopathogenesis, which makes it difficult to elucidate the pathology completely. It is the second largest cause of maternal mortality worldwide, and yet there is no effective treatment beyond interruption of gestation, this demonstrates the great need for screening and early diagnosis to implement secondary prevention measures. **Aims:** Gather the latest and most effective methods for early diagnosis of preeclampsia. **Methods:** Ten articles were selected from the Scielo and PubMed databases, in addition the book Rezende Obstetrícia was used for theoretical background. **Discussion:** Several screening methods for preeclampsia have been proposed, they are divided into maternal history, biophysical (uterine artery USG, mean arterial pressure) and biochemical (inflammatory and angiogenic biomarkers) aspects. These tests were effective, particularly in the second trimester, with lower sensitivity and specificity in the first trimester of gestation. However, due to the complexity of the etiopathogeny, none of the proposed tests was considered sufficiently effective for early pathology screening, when done in isolation, consequently combined screening models were proposed, presenting more promising results. **Conclusions:** Due to the risk of morbidity and mortality, both maternal and fetal, there is a need for early preeclampsia screening, no single exam has sufficient efficacy to perform this screening, yet combined protocols present promising results and can be an important tool to manage the patients with the disease and allow a safer pregnancy for both the mother and the fetus.

## INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é um dos distúrbios hipertensivos do ciclo grávido-puerperal, se trata de uma toxemia gravídica, uma doença multissistêmica, que ocorre habitualmente nos estágios mais avançados da gestação e tem como característica a associação peculiar de hipertensão arterial, proteinúria e edema.<sup>1</sup> Em suas formas graves instalam-se convulsões, geradas pelo acometimento do sistema nervoso central. o que caracteriza a conversão do quadro para eclampsia.<sup>1,2</sup>

A doença, e seus perigos, são mencionados desde os primórdios da medicina, tendo relatos históricos de chineses, egípcios e gregos da antiguidade, sendo a referência mais antiga um papiro egípcio de 2200 a.C.<sup>1,3</sup> Já o quadro clínico foi descrito pela primeira vez por Hipócrates em seu livro “A doença sagrada” relacionando a sintomatologia a epilepsia.<sup>1,3</sup>

Em 1619, no tratado de Ginecologia de Varandaeus surgiu pela primeira vez o termo Eclampsia, originada do grego eklampein, que significa “surgir de repente”, acreditavam, assim como Hipócrates, que a doença era associada com a epilepsia, com o diferencial de ser um quadro agudo, e com consequências desastrosas; Os responsáveis por diferenciar essas patologias foram François de Sauvages e François Mauriceu, após esses pesquisadores, muitos perceberam a relação da doença com a gestação e assim contribuíram para melhor compreensão da patologia.<sup>1,3</sup>

Hipertensão arterial afeta cerca de 6-8% de todas as gestantes, pré-eclâmpsia, uma das desordens hipertensivas da gravidez afligem de 3 a 5% da população gravídica, é a mais importante causa de morbidade e mortalidade materna, sendo a segunda maior causa de morte materna, mundialmente a doença é responsável por mais de 50mil óbitos anualmente, constituindo mais de 12% das mortes maternas do mundo; Ademais, com elevada frequência esta patologia coexiste ou mesmo agrava, outras entidades nosológicas como crescimento intra-uterino restrito, parto pré-termo e descolamento prematuro placentário.<sup>2,4-6</sup> Embora os índices de morte materna tenham se reduzido exponencialmente nos últimos 50 anos, 98% dos óbitos por pré-eclâmpsia ocorrem em países em desenvolvimento, o que evidencia que ainda há muito o que evoluir.<sup>3</sup>

Não obstante a etiopatogenia da pré-eclâmpsia não ter sido completamente desvendada, ao longo de sua história diversas explicações foram propostas, as hipóteses melhor apreciadas na atualidade incluem: invasão trofoblástica anormal dos vasos uterinos, intolerância imunológica materno-placentária, adaptação inadequada as modificações cardiovasculares e inflamatórias características da gestação e anormalidades genéticas.<sup>1</sup> Existem diversas evidencias favoráveis a confirmação dessas hipóteses, de modo que é sensato admitir que o mecanismo etiopatológico abranja uma pluralidade de fatores.<sup>1,2</sup>

Foi então proposto que a história natural da doença se dividiria em 3 estágios. A princípio haveria o estágio 0, que corresponde a um período pré-concepcional onde há uma falha na imunorregulação do organismo materno, deixando de criar tolerância aos antígenos paternos e conseqüentemente aos fetais. No estágio 1, essa tolerância parcial materna ao trofoblasto acarreta uma desregulação imunológica; o estágio 2 consiste na placentação defeituosa promovendo um estresse oxidativo o qual culmina no estágio 3. Este trata-se de uma reação inflamatória exagerada e disfunção endotelial, é somente nesse estágio em que a clínica da pré-eclâmpsia surge.<sup>1,2,7</sup>

Vale, neste momento, fazer uma breve explanação sobre os eventos que levam a formação normal da placenta. As ondas de invasão trofoblasticas consistem nas modificações fisiológicas de remodelação vascular nas artérias espiraladas, com o objetivo de transforma-las em vasos de baixa resistência e assim garantir o aporte sanguíneo para o feto, Os dois principais fatores para determinar um fluxo sanguíneo adequado são a dimensão do leito placentário (quantidade de artérias remodeladas) e a profundidade da transformação fisiológica, na pré-eclâmpsia há falha na 2 onda de invasão, limitando o fluxo materno-fetal e o tornando influenciável à substâncias vasoativas, devido a essa invasão superficial anômala a placenta sofre com hipóxia.<sup>1,7,8</sup>

O principal protagonista na fisiopatologia desta morbidade é o estresse oxidativo placentário. Este, somado a citocinas e fatores pró-inflamatórios liberados no organismo materno, provoca disfunção endotelial generalizada, traduzindo-se nas diversas características clínicas da doença. É possível concluir, então, que a placenta é o órgão central neste contexto patológico, mais especificamente após a falha na

segunda onda de invasão trofoblástica entre 18 e 20 semanas. Por este motivo, em condições normais, a doença surge somente após a 20ª semana da gestação.<sup>1-3,7,8</sup>

A clínica da doença caracteriza-se pelo surgimento de hipertensão ( $\geq 140/90$  mmHg) e proteinúria ( $\geq 300$  mg em urina de 24 horas) após vinte semanas de gestação em mulheres previamente normotensas ou aumento súbito da pressão arterial e proteinúria em paciente com quadro progressivo de hipertensão arterial.<sup>1,8</sup> Com o envolvimento sistêmico, outros sinais e sintomas como edema, distúrbios hemostáticos, insuficiência hepática ou renal e síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem complicar o quadro clínico da paciente. Nos casos mais graves e/ou sem assistência, a doença pode evoluir para sua condição mais extrema: a eclâmpsia, onde há sofrimento importante do sistema nervoso central, podendo sobrevir o óbito materno e/ou fetal.<sup>1,2,7,8-10</sup>

Apesar desta doença ser alvo de grande fascínio e estudo, não houve nenhum grande avanço recente para o tratamento ou prevenção da pré-eclâmpsia. Drogas anti-hipertensivas, corticosteroides e sulfato de magnésio são indicados para tratar sintomas e melhorar o prognóstico tanto materno quanto fetal, adiando o parto e tornando-o seguro para ambos. Entretanto, o único tratamento definitivo da doença é a remoção da placenta, ou seja, a interrupção da gestação.<sup>2,7,8</sup>

Há evidências que a suplementação de cálcio reduziu a incidência da doença tanto em grupos de baixo risco quanto de alto, principalmente em populações com baixa ingestão do nutriente, outros estudos apontam que tratamento com AAS em pacientes de alto risco (avaliadas por doppler de artéria uterina) antes da 16ª semana de gestação reduz os riscos de pré-eclâmpsia, e há outro que sugere que baixas doses dessa medicação utilizadas desde o início da gestação podem inclusive impedir a manifestação da doença em pacientes de alto risco. Esses estudos, somados a falta de tratamento definitivo, mostram a importância do rastreamento precoce para prevenção primária e secundária da doença.<sup>1,7</sup>

## **OBJETIVO**

Reunir as evidências mais recentes acerca de métodos para rastreio de pré-eclâmpsia na população gravídica.

## **MÉTODOS**

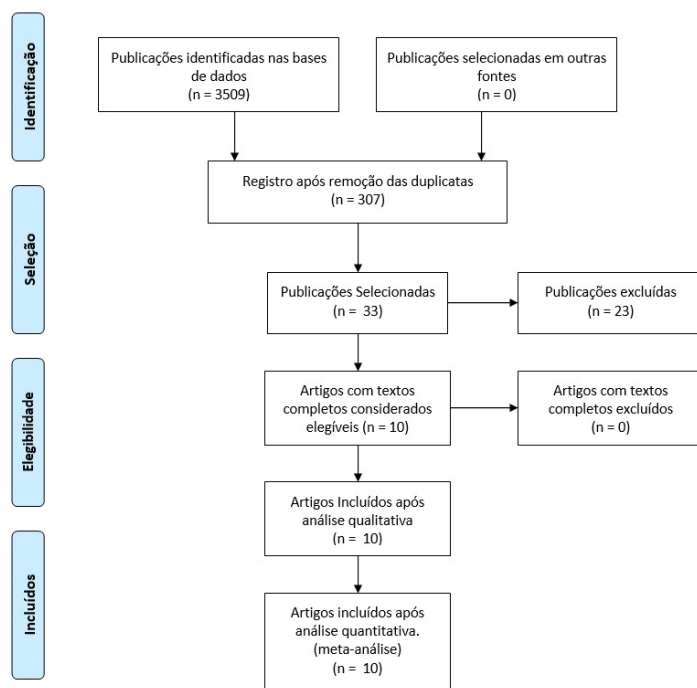
Após embasamento através da obra *Obstetrícia de Rezende Filho e Montenegro*<sup>1</sup>, foram realizadas pesquisas nas bases de dados do SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), utilizando os seguintes descritores: pré-eclâmpsia; rastreamento; pre-eclâmpsia; screening; early diagnosis. Foram selecionados artigos dos últimos 10 anos, do período de 2008 a 2018.

A partir dessas descrições foram encontrados 3509 artigos, em que foram empregados os filtros a seguir: (I) conter o assunto principal, (II) disponibilidade da versão completa, (III) idioma português e inglês. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo – de modo a se encaixarem nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 10 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias

## DISCUSSÃO

Atualmente o método mais utilizado para predição da pré-eclampsia é a classificação de risco, o algoritmo se baseia em fatores de risco específicos, são eles: história de PE grave e/ou crescimento intra-uterino restrito, hipertensão crônica, doenças renais crônicas, diabetes mellitus pré-gravídica, IMC > 30, doenças auto-imunes, síndrome do anticorpo antifosfolípido e outras trombofilias, idade maior que 40 anos, primípara, gestação múltipla, procedimento de fertilização in vitro, uso de indutores da ovulação. ou história familiar em parente de primeiro grau. A doença se manifestará em cerca de 25% das pacientes de alto risco, e em pacientes consideradas de baixo risco a incidência é de 5%.<sup>1,2,4</sup>



Entretanto um grande estudo retrospectivo mostrou que os padrões atuais de atenção pré-natal não são eficazes para identificar problemas obstétricos relativamente comuns, como pré-eclampsia, em populações de baixo risco. Além disso, um estudo multicêntrico randomizado concluiu que as consultas

obstétricas regulares realizadas em um centro terciário não melhoram a detecção pré-natal de pré-eclâmpsia, em comparação com os cuidados primários.<sup>2</sup> Não obstante a vasta literatura atual acerca de métodos confiáveis para rastreio de pré-eclâmpsia, ainda não há consenso quanto a um exame ou teste tido como ideal, a busca entretanto é incessante e tende a focar no processo da placentação ou na cascata bioquímica que leva à doença.<sup>1,7</sup>

Infelizmente, a triagem para pré-eclâmpsia usando apenas a classificação de risco é um método pouco confiável, especialmente para primigestas, a população em que a incidência da doença é a mais alta. Uma vez que se pensa que a etiopatogenia inclui placentação anormal e seu suprimento vascular, é lógico seguir a avaliação da resistência do fluxo sanguíneo da artéria uterina. Algumas publicações recentes mostraram que uma abordagem mais eficaz é aquela que combina a história materna com a medida da pressão arterial, o Doppler da artéria uterina além biomarcadores séricos.<sup>2-4,6-8</sup>

Alterações na pressão sanguínea são também um provável método de rastreio para a suscetibilidade vascular materna à pré-eclâmpsia. A medição precisa da pressão arterial usando um monitor automático validado é particularmente importante quando se tenta identificar sinais precoces da doença. Como forma de predição, sugere-se que a pressão arterial média, medida no primeiro ou segundo trimestre, seja um melhor preditor que a pressão arterial sistólica e diastólica ou um aumento na pressão arterial. O método é simples de ser realizado, de baixo custo e não é invasivo além de poder ser usado em conjunto com outros métodos preditores.<sup>2-4</sup>

Como discutido anteriormente, na pré-eclâmpsia a circulação uteroplacentária permanece em um estado de alta resistência, que pode ser medido de forma não invasiva pela ultrassonografia com Doppler das artérias uterinas. Várias semanas antes do início dos sintomas a impedância está aumentada nas artérias uterinas, outros estudos mostram que outros vasos locais apresentam alterações semelhantes, entretanto são menos confiáveis nas medições que a artéria uterina.<sup>1-3,7,8</sup>

Vários estudos examinaram a eficácia do Doppler da artéria uterina em predizer as complicações associadas à placentação anômala. A maioria dos estudos pesquisou no segundo trimestre. Há todavia, um número crescente de estudos mostrando a eficácia do exame ao ser feito no primeiro trimestre. Os primeiros estudos usaram como marcador a presença da incisura protodiastólica (Anexo 1), entretanto o método era subjetivo e pouco eficaz, pois, embora a incidência esteja aumentada na presença da doença, a incidência na população normal era também elevada. No entanto, já foram aceitas medidas mais objetivas para quantificar a impedância vascular. Especificamente, o índice de pulsabilidade tem sido estudado como uma medida objetiva, embora possua especificidade consideravelmente inferior no primeiro trimestre, quando comparada com o segundo.<sup>2-7</sup>

O uso do Doppler das artérias uterinas como uma ferramenta de triagem para a pré-eclâmpsia

permanece controverso. As críticas tendem a se concentrar nos valores preditivos pouco positivos para doenças a termo relatadas em ensaios clínicos em populações de baixo risco. Entretanto, ao considerar a pré-eclâmpsia de início precoce, que causa a maior carga de morbidade e mortalidade perinatal, além dos casos mais severos da doença, a avaliação do desempenho do Doppler das artérias uterinas parece ser um importante preditor. Obviamente a busca de aprimorar o método, ou buscar por outro, que possuam taxas maior de sensibilidade e especificidade no primeiro trimestre.<sup>2-7</sup>

A falha da placentação desempenha um papel fundamental na patogênese da pré-eclâmpsia. A ultrassonografia tridimensional (3D) tem o potencial de fornecer uma melhor visualização das estruturas anatômicas materno-fetais, quando comparadas com a ultrassonografia convencional. Consequentemente, a introdução do ultra-som 3D facilitaria a avaliação da placenta, como imagens de renderização de superfície e medição de volume.<sup>3</sup> A ferramenta é importante para avaliar, de forma não invasiva, as mudanças que ocorrem da circulação uteroplacentária, avaliando fatores como calibre, fluxo, vascularização e perfusão, sendo eficaz para evidenciar alterações hemovasculares.<sup>2,3</sup>

Outros importantes métodos a serem considerados são os marcadores bioquímicos. Tratam-se de fatores circulantes, cuja mensuração poderia potencialmente ser utilizada no diagnóstico ou predição da patologia. São separados em 3 grupos o primeiro consistem em produtos de células trofoblástica, ou seja, placentários ou fetais, o segundo grupo consiste nas moléculas de origem materna, mais especificamente da decídua, ambos refletem disfunção placentária, que é um aspecto importante da patogênese das toxemias. O terceiro grupo refere-se a fatores angiogênicos, marcadores inflamatórios e metabólicos decorrentes de respostas sistêmicas dos sistemas maternos à gravidez anormal.<sup>1,2,8,11</sup>

Um número crescente de biomarcadores no soro materno apresenta concentrações alteradas durante o primeiro trimestre da gravidez. No primeiro grupo inclui-se : Proteína placentária associada à gravidez A (PAPP-A) há evidências de que o baixo nível sérico de PAPP-A está associado a um risco aumentado de desenvolvimento da doença porém o marcador não é eficaz numa análise isolada; Proteína placentária 13 (PP13) diminuída no primeiro trimestre parece ser um bom preditor de início precoce da pré-eclâmpsia, assim como casos graves; Cistatina C está elevada no primeiro trimestre em mulheres destinadas a doença; Inibina A e Activina A também se mostraram eficazes em prever início precoce da doença.<sup>2-8</sup>

No segundo grupo Pentraxin 3 (PTX3), Estudos recentes sugerem que os níveis de PTX3 no início da gravidez estão associados ao desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia de início precoce, mas não à restrição do crescimento fetal. Quanto ao terceiro grupo é importante compreender que a angiogênese requer a interação complexa entre os fatores pró-antigênicos, fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento placentário (PGF), curiosamente, a placenta é uma fonte rica desses fatores, e vários dessas substâncias têm se mostrado componentes fundamentais na regulação da sobrevivência e função das células

trofoblástica, portanto estão elevados nos casos da doença, no entanto um estudo revelou que eles não são, em sua maioria, específicos para toxemia, uma vez que alterações similares são observadas em casos de restrição do crescimento fetal não associados à síndrome.<sup>2,5-8,11</sup>

Até o momento nenhum marcador isolado testado tem valor clínico suficiente na predição de pré-eclâmpsia. Como a doença possui grande complexidade etiológica, e o fato de só ocorrer em humanos (dificultando os testes), é quase impossível alcançar um exame, seja biofísico ou bioquímico que possa ser efetivamente utilizado para, isoladamente para o rastreamento precoce.<sup>1,2,6</sup> Portanto foram propostas diversas abordagens de triagem combinada, que associam vários dos métodos aqui descritos, um dos mais promissores, é um modelo para rastreamento de primeiro trimestre publicado por Poon et al, ele incorporou fatores maternos, Doppler da artéria uterina, pressão arterial média materna, PAPP-A e PGF. Para uma taxa de 5% de falso-positivos, a sensibilidade e especificidade para doença de início precoce foram 93 e 94%, respectivamente, mostrando grande eficácia também em reproduções do modelo em outras populações.<sup>2,5,6</sup>

## CONCLUSÃO

A pré-eclâmpsia é uma doença com graves consequências materno-fetais, que não possui ainda tratamento efetivo, isso evidencia uma necessidade de rastreamento e acompanhamento precoce como forma de exercer a prevenção primária e secundária.

Devido ao seu complexo mecanismo etiopatológico, com várias vias atuando em conjunto para a manifestação da doença, é extremamente difícil alcançar um exame que, sozinho, seja eficaz para um rastreamento precoce efetivo, entretanto, modelos de abordagem combinada, com mecanismos biofísicos e bioquímicos, se mostraram muito efetivos para predição, principalmente em casos de pré-eclâmpsia precoce, que são mais graves, facilitando a abordagem dessas pacientes e tornando a gestação mais segura para feto e mãe.

## REFERÊNCIAS

1. Montenegro CAB, Rezende Filho J. Obstetrícia. 12 Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2013.
2. Costa FS, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011;33(11):367-75.
3. Neto RM, Ramor JGL. Ultrassom 3D power doppler no diagnóstico precoce de pré-eclâmpsia [tese de mestrado]. Porto Alegre; UFRS; 2015.
4. Kosińska-Kaczyńska K, Wielgoś M. How to identify pregnant women at risk of pre-eclampsia? – A review of the current literature. Ginekologia Polska. 2018;89(6):335-38.
5. Figueira SF et al. Economic evaluation of sFlt-1/PlGF ratio test in pre-eclampsia prediction and diagnosis in two brazilian hospitals. Pregnancy Hypertension. 2018;13:30-36.



6. Oliveira N et al. First trimester prediction of pre-eclampsia in low risk pregnancies: determining the cut-off in a portuguese group. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2015;9(5):366-73.
7. Pereira LMG, Cabral ACV. Avaliação do doppler das artérias uterinas como método de predição da pré-eclâmpsia em pacientes portadoras de fatores de risco para este evento [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte; UFMG; 2013.
8. Goldhardt C, Martins WP. Marcadores ultrassonográficos e bioquímicos na detecção precoce da pré-eclâmpsia. *EURP.* 2010;2(2):60-64.
9. Upadya M, Rao ST. Hypertensive disorders in pregnancy. *Indian J Anesth.* 2018;62(9):675-81.
10. Oliveira N, Poon LC, Nicolaidis KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenatal Diagnosis.* 2016;36:29-33.
11. Tan MY. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-195.