

# Predição de pré-eclâmpsia: a realidade atual e as direções futuras

Prediction of pre-eclampsia: the current reality and future directions

Augusto Henriques Fulgêncio Brandão<sup>1</sup>  
Ana Paula Brum Miranda Lopes<sup>2</sup>  
Marcelo Araújo Cabral<sup>3</sup>  
Fernanda Dinelli Scala<sup>1</sup>  
Henrique Vítor Leite<sup>4</sup>  
Antônio Carlos Vieira Cabral<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Pré-eclâmpsia  
Diagnóstico precoce  
Agentes moduladores da angiogênese  
Fisiopatologia

## Keywords

Pre-eclampsia  
Early diagnosis  
Angiogenesis modulating agents  
Physiopathology

## Resumo

A pré-eclâmpsia (PE) é a principal causa de morbimortalidade materno-fetal, acometendo de 5 a 7% das gestantes no mundo. Apesar de exaustivamente estudada, ainda não existe tratamento satisfatório, além da interrupção da gestação nos casos mais graves. Além da divisão clássica da doença entre leve e grave, os estudos mais recentes sugerem uma nova classificação, subdividindo a PE em precoce (com aparecimento dos sintomas antes de 34 semanas de gestação) e tardia (sintomas após 34 semanas de gestação). As etapas fisiopatológicas diferem de tal forma entre esses dois grupos que alguns autores chegam a propor que se trata de entidades patológicas distintas. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica dos métodos de predição de PE atualmente pesquisados, dando ênfase a exames que podem ser realizados ainda no primeiro trimestre de gestação e àqueles que melhor identificam a paciente com risco aumentado de desenvolver PE precoce, devido ao pior prognóstico materno-fetal dessa condição.

## Abstract

Pre-eclampsia (PE) is the main cause of maternal and fetal morbidity and mortality, reaching 5 to 7% of pregnant women in the world. Although it has been broadly studied, there is still no satisfactory treatment other than the interruption of pregnancy in the most serious cases. In addition to the classical division of the disease in mild and severe, more recent studies suggest a new classification, subdividing the PE in early (with the appearance of symptoms before 34 weeks of gestation) and late (symptoms showing after 34 weeks of gestation). Physiopathology events differ so between these groups that some authors propose that those pathological entities are distinct. The goal of this study was to perform a bibliographic review of methods for predicting PE currently in research, emphasizing the exams that can be performed even in the first trimester of pregnancy and those that best recognize the patient with increased risk of developing PE early due to the worse prognosis of this condition.

Estudo realizado no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG) Brasil

<sup>1</sup> Acadêmicos do Curso de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

<sup>2</sup> Médica da Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

<sup>3</sup> Aluno do curso de Biomedicina da Faculdade Fundação Mineira de Educação e Cultura (Fumec) – Nova Lima (MG), Brasil

<sup>4</sup> Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

**Endereço para correspondência:** Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil – Avenida Professor Alfredo Balena, 110 – 4º andar – CEP: 30130-100 – Santa Efigênia – E-mail: augustohbrandao@hotmail.com

## Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é a principal causa de morbimortalidade materno-fetal, acometendo 5 a 7% das gestantes no mundo<sup>1</sup>(B). Sua incidência em mulheres jovens e nulíparas é de aproximadamente 6%, sendo que, em mais de 80% dos casos, a doença se manifesta depois de 34 semanas de gestação<sup>2</sup>(B). Apesar de inúmeros estudos, a etiologia da PE permanece desconhecida.

Os conhecimentos sobre a patogênese da PE têm mudado significativamente ao longo do tempo, refletindo a natureza heterogênea dessa doença. Pacientes com PE podem apresentar uma grande variedade de manifestações clínicas, tanto maternas quando fetais, sendo que a doença pode se manifestar durante a gestação, no momento do parto ou no pós-parto<sup>3</sup>(C).

A gravidez se caracteriza por alterações funcionais e estruturais no sistema cardiovascular, necessárias para as demandas do feto e da placenta em crescimento. Essa adaptação cardiovascular que ocorre nos estágios iniciais da gravidez caracteriza-se por elevação do fluxo sanguíneo e baixa resistência vascular. Alterações nessa adaptação cardiovascular associam-se a complicações na gravidez, como: hipertensão gestacional, PE, crescimento intrauterino restrito (CIUR) ou uma combinação desses<sup>4</sup>(C).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os métodos de predição de PE no primeiro e segundo trimestres de gestação, indicando o melhor momento de realizá-los e sua real eficácia. Foi dado destaque aos métodos de predição que possam ser usados em menores idades gestacionais e àqueles capazes de predizer a doença em sua forma mais grave e precoce.

## Metodologia

No período de abril a maio de 2010 foi realizada uma pesquisa na literatura utilizando a Medline/PubMed. As palavras-chave utilizadas foram: “predição” e “pré-eclâmpsia” (sendo encontrados 176 artigos); “angiogênese” e “pré-eclâmpsia” (191 artigos). Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2005 e 2010, além de artigos clássicos que descreveram métodos citados no presente texto. Utilizando as palavras-chave descritas anteriormente, foi encontrado um total de 367 artigos; destes, 150 foram excluídos por não estarem relacionados ao assunto de interesse, por não apresentarem número significativo de pacientes ou por tratar-se de relato de caso. Ao final, 18 artigos foram selecionados, por se tratarem de estudos prospectivos e randomizados (força de evidência A), publicados em periódicos

renomados ou por possuírem valor teórico relevante para a elaboração do texto. Acrescentamos mais cinco estudos clássicos, anteriores a 2005, que representaram marcos científicos pertinentes ao assunto desenvolvido.

## Classificação da PE: tardia e precoce

Classicamente, a PE classifica-se de acordo com a gravidade das manifestações da doença em leve ou grave (não existe PE “moderada”)<sup>3</sup>(C). No entanto, estudos mais recentes têm sugerido uma nova classificação baseada na época de início das manifestações clínicas. Esses estudos propõem a classificação em: precoce, para pacientes que apresentam início da sintomatologia antes das 34 semanas; e tardia, para aquelas nas quais os sintomas iniciam-se após as 34 semanas<sup>2,5</sup>. Esses autores acreditam que essas duas formas apresentam etiologia diferente, adaptações hemodinâmicas diversas e, por esse motivo, merecem abordagem diversa.

A PE precoce (abaixo de 34 semanas) associa-se principalmente à remodelação placentária incorreta, com evidências de lesões isquêmicas ao exame da placenta. Desse modo, pacientes com PE precoce apresentam Doppler de artérias uterinas anormais, sendo frequente a associação com crescimento intrauterino restrito (CIUR) e resultados maternos e fetais adversos. Pacientes com idade acima de 35 anos apresentam maior risco de desenvolvimento de PE precoce.

Valensise et al.<sup>6</sup>(A) demonstraram que a adaptação cardiovascular materna, durante a fase latente da doença e no pós-parto, sofre influência das desordens placentárias e ocorre de maneira diferente entre as duas formas da doença. Assim, pacientes que evoluem para um quadro de PE precoce apresentam débito cardíaco baixo e resistência vascular sistêmica elevada.

A PE tardia (acima de 34 semanas), por sua vez, está mais associada a fatores constitucionais maternos, com índice de massa corporal (IMC) aumentado. O índice de resistência das artérias uterinas nessas pacientes é normal ou pouco aumentado. O envolvimento no desenvolvimento fetal é menor e o resultado perinatal é mais favorável. As gestantes que evoluem para essa forma de PE apresentam débito cardíaco aumentado e resistência vascular sistêmica diminuída<sup>7</sup>(A).

## Fisiopatologia da PE: a lesão endotelial como ponto-chave e o sistema renina-angiotensina

A lesão endotelial é, hoje, considerada o ponto-chave de toda a fisiopatologia da PE, estando presente no momento da segunda onda de invasão trofoblástica deficiente, ou mesmo antes<sup>8</sup>(C), até

nas manifestações clínicas mais tardias da doença, lesão renal e comprometimento do restante dos órgãos-alvo.

Estudos recentes sugerem que a ativação e a lesão das células endoteliais, provocadas por fatores desconhecidos, de origem placentária e liberados para circulação materna, seriam responsáveis pela patogênese da PE. Agastisia et al.<sup>9</sup>(A) demonstraram que pacientes que desenvolveram PE apresentam lesão endotelial até um ano pós-parto.

No caso de lesão do endotélio de vasos placentários, ocorre uma dificuldade dos vasos que nutrem a placenta para aumentar sua perfusão ao longo da gravidez, e, como consequência, ocorre sofrimento tecidual da placenta, com baixa perfusão de toda a estrutura, inclusive o endotélio, que sofre lesão, libera marcadores inflamatórios e altera os níveis de substâncias controladoras da angiogênese (PIGF, VEGF, SFlt-1, endoglin solúvel etc.). Essa teoria de isquemia placentária por deficiência da invasão secundária placentária pressupõe uma extensão sistêmica do processo, já que a PE acomete o endotélio de vários órgãos (rins, fígado, encéfalo e miocárdio)<sup>4</sup>.

Outra teoria para a ocorrência da lesão endotelial tem melhor aceitação, pois considera que a lesão do endotélio é universal desde os momentos iniciais da doença. Trata-se da exacerbação da resposta do sistema renina-angiotensina (SRA) à implantação da gravidez. Desde os estudos de Gant et al.<sup>10</sup>(B), sabe-se que, para a gravidez se processar adequadamente, deve ocorrer uma vasodilatação sistêmica, a qual permita expansão plasmática e baixa reatividade do endotélio às substâncias vasoconstritoras do SRA. Na gestante com boa adaptação gestacional, esse estado refratário é promovido por liberação maciça de óxido nítrico<sup>4</sup>. Essa ação depende de endotélio íntegro, já que o óxido nítrico é produzido e armazenado exclusivamente ali. Acredita-se que a angiotensina II em elevadas concentrações promove lesão endotelial sistêmica, assim como a aldosterona, também em concentrações elevadas<sup>11</sup>(B). Esses componentes do SRA, quando ativados em excesso e sem os antagonistas sintetizados no próprio SRA, promoveram uma escalada aumentada de lesão endotelial sistêmica (rins, fígado, encéfalo etc.).

Conclui-se, portanto, que muito antes do aumento dos níveis pressóricos e do aparecimento da proteinúria, sinais clássicos da doença, já existem alterações significativas no organismo materno, e a maioria delas pode ser diagnosticada por exames biofísicos e bioquímicos, detalhados a seguir. Dessa forma, torna-se possível também acompanhar clínica e laboratorialmente todos os estágios da fisiopatologia da PE precoces ao aparecimento do quadro clínico da doença.

## Consulta pré-gestacional e primeiro trimestre da gestação

Em uma primeira abordagem, a anamnese e o exame físico permanecem sendo os melhores métodos preditores da PE. A história familiar e pessoal da paciente, por si só, conseguem prever grande parte das gestações que se complicarão com PE. Os fatores de risco para o desenvolvimento de PE estão listados na Tabela 1.

O processo fisiológico da invasão trofoblástica pode ser demonstrado pela avaliação doplervelocimétrica, que mostra uma queda na impedância do fluxo nas artérias uterinas entre 6 e 24 semanas, mantendo-se constante após esse período<sup>12</sup>(A). Desse modo, pacientes que desenvolvem PE durante a gravidez apresentam índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas aumentado no primeiro e segundo trimestres<sup>13</sup>(A). Baseados nesses fatos, estudos recentes têm sugerido que a avaliação das artérias uterinas ao Doppler no primeiro e segundo trimestres seria útil no rastreamento de pacientes com risco de desenvolverem PE.

Plascencia et al.<sup>13</sup> avaliaram o IP das artérias uterinas em 3.107 pacientes e demonstraram que: 77% das pacientes que desenvolveram PE precoce e 27% das pacientes que desenvolveram PE tardia apresentaram o IP das artérias uterinas acima do percentil 90, entre 11 e 13 semanas de gestação. Os autores realizaram uma nova avaliação doplervelocimétrica das artérias uterinas entre 21 e 24 semanas nessas pacientes e observaram que ocorreu persistência dos valores do IP das artérias uterinas

**Tabela 1** – Fatores de risco para desenvolvimento da pré-eclâmpsia

Fatores relacionados à gestante	Nuliparidade
	Idade
	História familiar
	Passado de pré-eclâmpsia
	Hipertensão arterial essencial
	Doença renal/tireoideopatias
	Resistência à insulina/diabetes/obesidade
	Trombofilias
	Doenças autoimunes
	Primipaternidade
Fatores relacionados ao casal	Exposição limitada ao esperma
	Inseminação artificial heteróloga
	Fertilização <i>in vitro</i> com doação de oócito
	Parceiro com mulheres anteriores com pré-eclâmpsia
Fatores relacionados à gravidez	Gestação múltipla
	Hidropisia fetal
	Cromossômopatas (trissomia do 13 e triploidias)
	Mola hidatiforme

Fonte: Dekker et al. (1995) – Am J Obstet Gynecol 173:1042-8.

acima do percentil 90 em 94% dos casos de PE precoce, em 74% dos casos de PE tardia e em 37% dos casos que não desenvolveram PE.

A associação entre a história materna e o IP das artérias uterinas entre 11 e 13 semanas é capaz de prever a PE precoce em 90,9% dos casos<sup>14</sup>(A).

Um estudo longitudinal desenvolvido na Inglaterra demonstrou que fatores maternos (nuliparidade, raça, extremos de idade, HAS etc.) associados à pressão arterial média e a um maior índice de pulsatilidade das artérias uterinas (IP artérias uterinas) possuem boa predição para PE precoce, mas não tão boa para PE tardia<sup>15</sup>(A).

A invasão trofoblástica inadequada é capaz de causar isquemia placentária, causando liberação de fragmentos do sincitiotrofoblasto, necróticos ou apoptóticos que contêm DNA fetal. Pacientes que desenvolvem PE apresentam concentração sérica ou plasmática de DNA fetal livre de 2 a 15 vezes maior que os controles normotensos. Sifakis et al.<sup>16</sup>(B) demonstraram que a concentração de DNA fetal livre na circulação materna entre 11 e 13 semanas está significativamente aumentada nos casos de PE precoce, mas não nas pacientes com PE tardia. Esses autores demonstraram ainda que o aumento da concentração de DNA fetal livre na circulação materna correlaciona-se com a elevação do IP das artérias uterinas.

O mesmo ocorre com os fatores pró-angiogênicos (PIGF) e antiangiogênicos (endoglin solúvel)<sup>17</sup>(B). A Tabela 2 indica a idade gestacional recomendada para a realização de cada exame.

Se considerarmos que a PE precoce é associada a um pior prognóstico materno-fetal em relação à tardia<sup>18</sup>(A), todos esses métodos adquirem relevância clínica ainda maior.

## Segundo trimestre de gestação

A presença de incisura protodiastólica nas artérias uterinas após 26 semanas de gestação correlaciona-se com o desenvolvimento de PE e de crescimento intrauterino restrito<sup>12</sup>(A).

**Tabela 2** - Métodos de predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre de gestação

Método de predição	Idade gestacional (em semanas+dias)
Índice de pulsatilidade das artérias uterinas	11+0 – 13+6
PIGF	11+0 – 13+6
Endoglin solúvel (sENG)	11+0 – 13+0

O período entre 20 e 22 semanas corresponde à idade gestacional em que se alteram mais significativamente as substâncias pró e antiangiogênicas (PIGF, Sft-1, sENG)<sup>19,20</sup>(B) nas pacientes portadoras de PE. Os autores também verificaram que os níveis das substâncias controladoras de angiogênese se encontram mais alterados nas pacientes que desenvolveram PE precoce em relação à tardia.

Muito promissora para avaliar a função endotelial, a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) já se encontra significativamente alterada em pacientes portadoras de PE no segundo trimestre de gestação<sup>21</sup>(B). Alguns estudos demonstraram que a DILA de pacientes que desenvolveram PE já se mostrava significativamente reduzida mesmo antes das manifestações clínicas da doença, podendo essa técnica ser utilizada como método preditor de PE<sup>22</sup>(A). A falta de padronização da técnica de realização desse exame permanece como grande dificuldade para a reprodutibilidade dos diversos estudos envolvendo doenças que cursam com lesão de endotélio<sup>23</sup>(A).

A sua aplicabilidade em ginecologia e obstetrícia vai muito além de estudos envolvendo PE. Em nosso centro, existem pesquisas que avaliam a função endotelial, através da DILA, em pacientes portadoras de *diabetes mellitus* gestacional e em mulheres no climatério em uso de terapia de reposição hormonal (TRH).

## Conclusões

Até o momento não existem medidas profiláticas capazes de reduzir significativamente o desenvolvimento da PE. No entanto, a identificação das pacientes com risco de desenvolverem PE no primeiro trimestre é útil, pois possibilita um planejamento mais cuidadoso do acompanhamento pré-natal, com consultas mais frequentes e avaliação fetal mais cuidadosa. Essas medidas tornam possível o diagnóstico e a intervenção precoce, podendo alterar o prognóstico materno e fetal.

Como demonstrado em várias ocasiões, uma série de eventos fisiopatológicos antecede as manifestações clínicas da PE: invasão trofoblástica deficiente, lesão endotelial, resposta inflamatória generalizada, exacerbação do sistema renina-angiotensina etc. Uma vez que cada um desses eventos possa ser diagnosticado precocemente, torna-se mais real a chance de uma intervenção terapêutica específica que impeça ou diminua a progressão da doença. Ao menos essa seria uma visão otimista diante de uma complicação tão temida e pouco compreendida na atualidade.

## Leituras suplementares

1. World Health Organization. The World Health report: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970-5.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
4. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod*. 1996;1(2):107-16.
5. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
6. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008;52(5):873-80.
7. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005;46(6):1243-9.
8. Cabral ACV, Cabral MA, Brandão A, Osanan GC, Lopes APBM. Aspectos atuais da fisiopatologia da pré-eclâmpsia com repercussões na conduta. *Femina*. 2009;37(6):305-8.
9. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(4):H1389-93.
10. Gant NF, Whalley PJ, Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC. Control of vascular reactivity in pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 1987;9(4):303-7.
11. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension*. 2008;51(2):161-7.
12. Meads CA, Crossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008;12(6):iii-iv, 1-270.
13. Plasencia W, Maiz N, Poon L, YU C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):138-46.
14. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(6):732-9.
15. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(7):877-83.
16. Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, Spandidos DA, Nicolaides KH. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(15):472.e1-7.
17. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):680-7.
18. Norwitz ER, Funai EF. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: hope for the best, but expect the worst. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):209-12.
19. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):244.e1-8.
20. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):174.e1-5.
21. Sierra-Laguado J, Garcia RG, López-Jaramillo P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;93(1):60-1.
22. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet*. 2003;361(9368):1511-7.
23. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005;26(4):363-8.