



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CATARINA CARDOSO ARAÚJO

Papel do desequilíbrio angiogénico na evolução da definição de pré-eclâmpsia

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR.^a MARIA ISABEL SANTOS SILVA
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PAULO ACHANDO SILVA MOURA

Fevereiro / 2022

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Papel do desequilíbrio angiogénico na evolução da definição de pré-eclâmpsia

Autor: Ana Catarina Cardoso Araújo

Orientador: Dr.^a Maria Isabel dos Santos Silva 1,2

Co-Orientador: Professor Doutor José Paulo Achando Silva Moura 1,3

- 1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – Pólo III – Ciências da saúde, Azinhaga de Santa Comba, Celas, Coimbra, Portugal
- 2- Maternidade de Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3- Maternidade Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correio eletrónico: anacatarina.araujo98@gmail.com

1. ÍNDICE

2.	RESUMO	4
3.	ABSTRACT	5
4.	ABREVIATURAS	6
5.	ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	7
6.	INTRODUÇÃO	8
7.	MATERIAIS E MÉTODOS	10
8.	RESULTADOS	11
8.1.	Definição	11
8.2.	Fisiopatologia	12
8.3.	Papel na previsão de pré-eclâmpsia	14
8.4.	Papel no diagnóstico de pré-eclâmpsia	17
8.5.	Prognóstico da pré-eclâmpsia	19
8.5.1.	Papel do desequilíbrio angiogénico na previsão do parto	19
8.5.2.	Papel do desequilíbrio angiogénico na previsão de efeitos adversos perinatais	22
8.5.3.	Papel do desequilíbrio angiogénico na previsão de risco cardiovascular	24
9.	DISCUSSÃO	25
10.	CONCLUSÃO	28
11.	AGRADECIMENTOS	30
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
13.	ANEXOS	35

2. RESUMO

A pré-eclâmpsia afeta 2-8% de todas as gravidezes, sendo das principais causas de morbidade e mortalidade materna e neonatal. Fatores bioquímicos relacionados com a angiogênese, incluindo o sFlt-1 (*soluble Fms-like tyrosine kinase-1*) e o PlGF (*Placental Growth Factor*), desempenham um papel central na disfunção placentária que origina a síndrome materna. Atualmente, a pré-eclâmpsia é definida pelo aparecimento de hipertensão de *novo* após as 20 semanas de gestação com evidência de disfunção de órgão materno ou uteroplacentar ou proteinúria.

Este trabalho teve como propósito, através da consulta de bases de dados médicas e outras fontes relevantes bem como de uma análise crítica da literatura, resumir o conhecimento atual sobre o potencial da integração da medição do rácio de sFlt-1/PlGF na definição de pré-eclâmpsia. Atualmente considera-se que os fatores angiogénicos isoladamente permitem excluir doença e ainda efeitos adversos relacionados com PE a curto-prazo, em pacientes com rácio baixo. A medição dos fatores angiogénicos no 2º trimestre, em combinação ou não com outros parâmetros clínicos, possibilitam uma previsão do aparecimento de pré-eclâmpsia precoce ou tardia. Adicionalmente, é uma ferramenta fidedigna para a discriminação de outras patologias hipertensivas relacionadas com a gravidez, nomeadamente a pré-eclâmpsia sobreposta e a hipertensão gestacional. Uma avaliação dos fatores angiogénicos integrados ou não com avaliação por doppler uterino melhora a sensibilidade e especificidade na identificação de grávidas com elevado risco de desenvolver efeitos adversos. Assim, permite estabelecer uma abordagem estratificada definindo a intensidade de vigilância e necessidade de procedimentos iatrogénicos como o parto. Foi mostrada a sua efetividade em estudos de aplicabilidade clínica e a sua implementação ajuda a reduzir a considerável mortalidade e morbidade associada aos efeitos adversos perinatais consequentes desta síndrome angiogénica-placentária.

Assim, a extensão da definição de pré-eclâmpsia da ISSHP e da ACOG para a combinação de hipertensão de *novo* com fatores angiogénicos alterados de *novo* é o próximo passo lógico para o diagnóstico desta síndrome.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia; fatores angiogénicos; definição; diagnóstico; prognóstico

3. ABSTRACT

Preeclampsia affects 2-8% of all pregnancies, being a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Biochemical factors related to angiogenesis, including sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1) and PlGF (Placental Growth Factor), play a central role in the placental dysfunction that causes the maternal syndrome. Currently, preeclampsia is defined by the new onset of hypertension after 20 weeks' gestation with evidence of maternal or uteroplacental dysfunction or proteinuria.

The purpose of this work was, by consulting medical databases and other relevant sources as well as a critical analysis of the literature, to summarize the current knowledge on the potential of integrating the measurement of the sFlt-1/PlGF ratio in the definition of preeclampsia. There is clear evidence that angiogenic factors alone can exclude disease and short-term PE-related adverse effects in low-ratio patients. The measurement of angiogenic factors in the 2nd trimester, in combination or not with other clinical parameters, makes it possible to predict the onset of early or late preeclampsia. It is also a reliable tool for the discrimination of other hypertensive disorders related to pregnancy, namely superimposed preeclampsia and gestational hypertension. An assessment of angiogenic factors, integrated or not with uterine Doppler assessment improves sensitivity and specificity in the identification of pregnant women at high risk of developing adverse effects. This makes it possible to establish a stratified approach defining the intensity of surveillance and the need for iatrogenic procedures such as, delivery. Its effectiveness has been shown in clinical applicability studies and its implementation helps to reduce the considerable mortality and morbidity associated with perinatal adverse effects resulting from this angiogenic-placental syndrome.

Thus, the extension of the ISSHP and ACOG definition of preeclampsia combining new-onset hypertension and new onset altered angiogenic factors is the next logical step for this syndrome diagnosis.

Keywords: preeclampsia; angiogenic factors; definition; diagnosis; prognosis

4. ABREVIATURAS

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

HELLP – *Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelet count*

ISSHP – *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

PE – Pré-eclâmpsia

PES – Pré-eclâmpsia sobreposta

PIGF – *Placental Growth Factor*

RCF – Restrição do Crescimento Fetal

s-Flt-1 – *soluble Fms-like tyrosine kinase-1*

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

5. ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

Índice de Figuras

Figura 1 – Patogénese da pré-eclâmpsia.....	12
--	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Síntese dos resultados de estudos na previsão de pré-eclâmpsia pelo rácio sFlt-1/PIGF.....	16
Tabela 2 – Evolução da definição de pré-eclâmpsia.....	27

6. INTRODUÇÃO

A hipertensão é a complicação médica da gravidez mais frequente, afetando até 10% de todas as mulheres grávidas, com incidência variável consoante as regiões do globo.(1) Desde 2013 que o *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG), classificou as patologias hipertensivas da gravidez em 4 categorias: hipertensão crónica, pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica, hipertensão gestacional e, pré-eclâmpsia (PE) e eclâmpsia.(1) Sendo que estas 2 últimas entidades clínicas, complicam entre 2-8% de todas as gravidezes e se destacam como as principais causas de morbilidade e mortalidade materna e neonatal. (1–3)

A World Health Organization (2) mostrou que a hipertensão durante a gravidez é responsável por 16% das mortes maternas em países desenvolvidos e até 25% nos países não desenvolvidos, ainda que a maioria das mortes possam ser evitadas por um diagnóstico precoce e uma abordagem apropriada consoante o risco.(4) Os custos de cuidados de saúde são elevados devido a alta taxa de partos por cesariana, partos pré-termo e aumento da necessidade de cuidados perinatais.(5)

Definir pré-eclâmpsia é um desafio na medida em que é uma síndrome caracterizada por um conjunto de características clínicas inespecíficas que quando ocorrem em simultâneo, levam ao diagnóstico e à necessidade de tratamento.(1,3)

O risco materno-fetal associado à PE sugere que os métodos de diagnóstico e prognóstico atuais não são suficientes face à complexidade da síndrome e, ainda destaca a imprevisibilidade da instalação e curso da doença.(1,3,6) Tudo isto determina a necessidade de instituir um marcador específico e precoce que melhore a precisão diagnóstica, ajude a estabelecer a abordagem ideal, nomeadamente no planeamento do momento do parto, de forma a melhorar o desfecho clínico.

Apesar de fisiopatologia da PE não ser totalmente esclarecida, Maynard et al. (7) foram pioneiros em mostrar o envolvimento dos fatores angiogénicos e antiangiogénicos no desenvolvimento desta patologia, sendo atualmente alvo de estudo como potencial ferramenta na abordagem clínica desta patologia.(3,4,8–26)

São assim, objetivos deste estudo, sistematizar os dados que avaliam o potencial destes biomarcadores, sFlt-1 e o PIGF, em determinar o risco a curto prazo do estabelecimento da doença, previsão de PE e, de complicações na suspeita clínica. Assim como a sua capacidade em determinar um diagnóstico e prognóstico correto e antecipado de forma a estabelecer programas de vigilância individualizados, com alocação de recursos apropriada.

Este trabalho tem como objetivo final determinar o benefício da incorporação do desequilíbrio dos biomarcadores angiogénicos, sFlt-1 e PIGF, na definição desta

síndrome. A importância da redefinição proposta prende-se com o benefício da uniformização de conceitos, integração de componentes objetivos e precoces na definição desta síndrome, evidenciando o seu benefício para a prática clínica, mas também para a investigação científica.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

Na realização do presente artigo de revisão sistemática foram efetuadas pesquisas bibliográficas nas bases de dados científicas e certificadas da Pubmed e Science Direct, entre Setembro de 2021 e Janeiro de 2022. A pesquisa foi efetuada utilizando a combinação de termos MeSH em inglês “preeclampsia” AND “angiogenic factors”. A pesquisa foi limitada para publicações dos últimos 10 anos, com idioma em inglês, tendo sido identificadas 911 referências, após uma leitura do título e/ou do resumo, das 911 referências iniciais, 821 foram excluídas por não serem relevantes para o objetivo do trabalho, ficando 90 artigos sujeitos a revisão. Destes 90, apenas 39 foram inseridos nas referências bibliográficas deste trabalho, pela sua maior relevância. Além das bases de dados referidas, foram também incluídas 4 normas de sociedades internacionais e, análise das várias referências bibliográficas dos artigos utilizados, alguns publicados antes de 2012, dado o seu reconhecido valor para o trabalho em causa. Sendo que o número final de referências bibliográficas mencionadas nesta revisão é 56.

8. RESULTADOS

8.1. Definição

A PE é uma patologia multissistêmica da gravidez, sendo diagnosticada, segundo a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), quando é demonstrada uma pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou uma pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, em duas ocasiões distintas e separadas por um intervalo de tempo mínimo de 4h, numa grávida previamente normotensa, associada a proteinúria ≥ 300 mg/24h ou evidência de lesão de órgão-alvo.(27)

Existe numerosa evidência científica que distingue, consoante a idade gestacional de apresentação clínica, dois subtipos, a pré-eclâmpsia precoce (antes das 34 semanas) e a tardia (após as 34 semanas) uma vez que estas diferem não só nos sintomas iniciais, mas também na frequência relativa, morfologia placentária, risco genético e risco de efeitos adversos.(21)

A pré-eclâmpsia precoce, tem uma incidência de 0,38% e é globalmente aceite como tendo uma causa primária placentária. Já a pré-eclâmpsia tardia, é mais frequente, tendo uma incidência de 2,72%, centra-se nas interações entre a senescência da placenta e a predisposição genética materna para doença metabólica e cardiovascular.(28)

Lisonkova et al. mostraram que a PE precoce e tardia apresentavam alguns fatores de risco em comum, tais como: a idade materna avançada, raça hispânica, tabaco e feto do sexo masculino. A raça afro-americana, hipertensão crónica e anomalias congénitas estavam mais associadas à forma precoce ao passo que, mães mais jovens, nulíparas com Diabetes Mellitus relacionavam-se mais com a doença de apresentação tardia.

No que diz respeito ao desfecho da gravidez, a pré-eclâmpsia precoce conferiu maior risco de morte fetal e, adicionalmente, observou-se maior incidência de morbilidade severa neonatal ou morte perinatal, em comparação à PE tardia. (28) Quanto à morbilidade materna, a pré-eclâmpsia precoce pareceu conferir um risco substancialmente mais elevado de morbilidade, aumentando o risco cardiovascular, respiratório, do sistema nervoso central, renal ou hepático.(29)

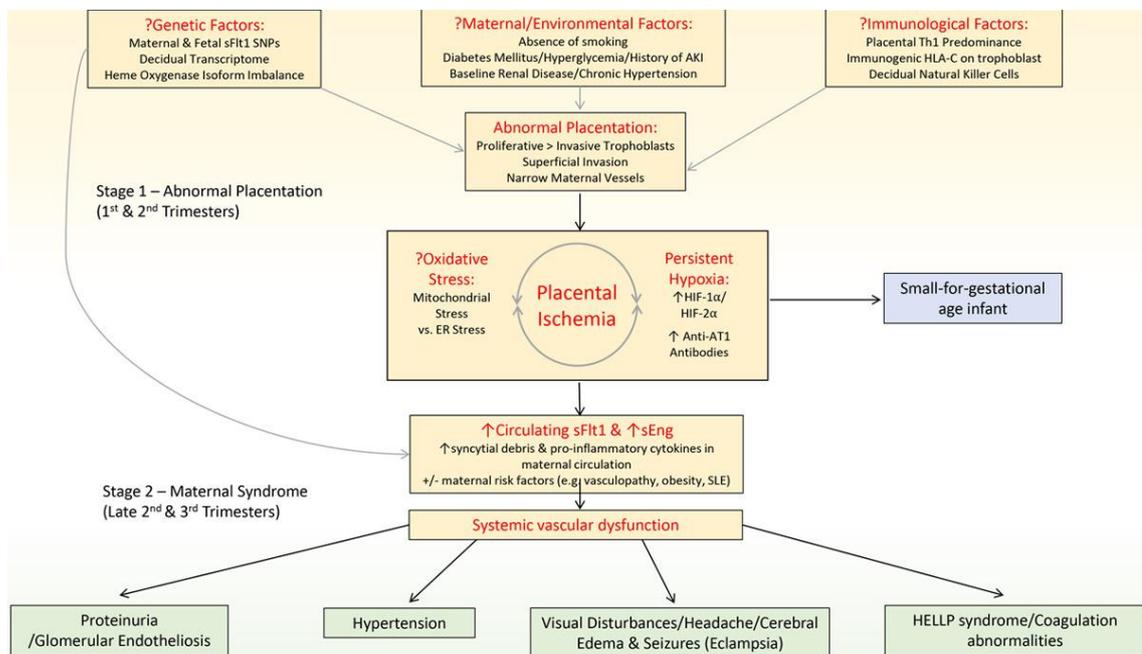
Em suma, apesar de ambas as entidades clínicas partilharem algumas características etiológicas, diferem no que diz respeito aos fatores de risco e levam a diferentes desfechos clínicos. Deste modo, os subtipos devem ser abordados como entidades distintas tanto do ponto de vista fisiopatológico como prognóstico.(28,29)

8.2. Fisiopatologia

A disfunção placentária compreende um espectro de patologias, nomeadamente, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal (RCF) e abrasão placentária. Atualmente, ainda há muitas incertezas no que diz respeito ao mecanismo fisiopatológico que tem por base estas patologias, sendo uma área de interesse de pesquisa a nível internacional.(30–32)

A fisiopatologia da PE pode ser explicada em duas fases, uma fase pré-clínica inicialmente na gravidez (primeiro trimestre) caracterizada pela placentação anormal, seguida por uma fase sintomática numa fase mais tardia da gravidez (>20 semanas) que determina a síndrome materna de disfunção multiorgânica (Fig.1).(30,33)

Figura 1 – Patogénese da pré-eclâmpsia.



Fatores genéticos, imunológicos e outros fatores maternos causam disfunção placentária levando à libertação de fatores antiangiogénicos e outros mediadores inflamatórios para induzir pré-eclâmpsia. sFlt-1, soluble fms-like tyrosine; sEng (soluble endoglibin). Reproduzido com a autorização de Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circulation Research*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112,(33) copyright © 2022.

A disfunção placentária é caracterizada por uma invasão deficitária profunda do trofoblasto e remodelação insuficiente da artéria espiralada materna na primeira metade da gravidez, levando a uma inadequada perfusão placentária.(30–32) Acredita-se que esta placentação aberrante tem por base a combinação de fatores que afetam os trofoblastos e a decídua. Estes fatores são, essencialmente,

genéticos, maternos ou ambientais como o tabaco, doenças maternas, nomeadamente, diabetes, doença renal de base ou hipertensão crónica e ainda fatores imunológicos.(30)

Tem sido demonstrado que a disfunção placentária é despoletada pelo desequilíbrio de fatores reguladores da angiogénese na circulação materna. Este desequilíbrio é caracterizado, inicialmente, pela elevação de fatores antiangiogénicos libertados pela placenta hipóxica disfuncional, nomeadamente o sFlt-1.(3,30–32) Este é responsável pela disfunção materna causando vasoconstrição periférica numa tentativa de elevar a pressão sanguínea, de forma a aumentar a circulação de sangue materno oxigenado no espaço intervilosos. Tudo isto pode culminar, eventualmente, numa patologia vascular sistémica designada por PE.(30)

A biodisponibilidade de fatores proangiogénicos livres, como o *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF e o PIGF é reduzida, pelo efeito antagonista da sFlt-1, que inibe as suas funções. Sendo estes fatores essenciais para o normal desenvolvimento de novos vasos e ainda para a proliferação, sobrevivência e fenestração de células endoteliais. A sua redução resulta numa disfunção endotelial característica desta síndrome.(30–32)

Diversos estudos apontam para a implicação direta da sFlt-1 na patogénese da doença sendo, atualmente, consensual que este desequilíbrio angiogénico esteja envolvido diretamente nas manifestações clínicas associadas à PE, especialmente na forma precoce ou mais grave.(7,30–32,34) Este desequilíbrio pode ser evidente 5 semanas antes do início da sintomatologia.(7,32)

O suprarreferido estado antiangiogénico nem sempre resulta no desenvolvimento da síndrome materna de PE, é possível que apenas se desenvolva clinicamente após ter sido atingido um limiar individualizado de desequilíbrio angiogénico, sendo necessário uma combinação de disfunção endotelial severa e prolongada com uma predisposição materna.(9) Desta forma, uma placentação severamente inadequada causa stress do sincício placentário em fases muito precoces da gestação, com a libertação de níveis muito elevados de sFlt-1 pelo sinciciotrofoblasto, levando a PE precoce praticamente em todos os casos.(9,30) Realça-se que quanto maior a sensibilidade materna à disfunção endotelial, mais severa e precoce é a disfunção placentária. Nesta situação, a coexistência de PE precoce e RCF é comum.(35)

No caso da PE tardia pode surgir sem lesão placentária e, geralmente, em mulheres com muitos fatores de risco cardiovasculares, nomeadamente, hipertensão crónica, doença renal, trombofilia, diabetes e obesidade, em que

pequenas alterações fisiológicas são suficientes para induzir disfunção endotelial levando a PE.(30) Em caso de existir um perfil angiogénico alterado na PE tardia associa-se mais a RCF (36) e efeitos adversos perinatais(34).

Assim, a elevação de sFlt-1 com a diminuição de PIGF – expresso matematicamente por um rácio – é proposto por vários cientistas como uma ferramenta preditiva de PE antes da apresentação clínica.(14,19,37)

8.3. Papel na previsão de pré-eclâmpsia

Atualmente, já existem disponíveis na prática clínica um conjunto de testes baseados nos biomarcadores PIGF e sFlt-1, para ajudar na avaliação clínica desta patologia, sendo estes abordados na maior parte dos estudos referidos posteriormente. A avaliação da mulher com suspeita de PE usualmente é feita com recurso a imunoensaios quantitativos como o teste de *Triage PIGF (Alere International)* ou o *Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio (Roche Diagnostics)*, já o *DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test (Perkin Elmer)* e o *BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio (Thermo Fisher Scientific)* ainda não estão aprovados para avaliação rotineira. Estes testes avaliam quantitativamente a concentração plasmática ou sérica de PIGF e de sFlt-1. (15)

Realmente, o uso destes imunoensaios no contexto da PE foi destacado por algumas entidades como a NICE (*UK National Institute for Health and Care Excellence*) e a *European Society of Cardiology (ESC)*. Ambas recomendam o seu uso na abordagem de mulheres com sinais e sintomas sugestivos de PE, entre as 20-34+6 semanas de gestação, de forma a unicamente excluir doença, não sendo aprovado para diagnosticar PE.(15,38) Já, as recomendações Alemãs, segundo as normas da *German Society of Obstetrics and Gynecology*, recomendam o uso de biomarcadores angiogénicos para ajudar no diagnóstico e previsão a curto prazo de PE em mulheres com suspeita da doença. (39)

A capacidade de excluir de forma precisa a presença de doença no momento de testagem e a probabilidade de não a desenvolver com o tempo, é benéfica em dois sentidos. Nos doentes considerados de baixo risco, pode atenuar a ansiedade e reduzir os custos de hospitalizações desnecessárias. Por outro lado, em doentes de alto risco, prever a doença de forma precisa pode permitir uma monitorização mais apertada e eficiente. Adicionalmente, parece permitir a uma melhor distribuição de recursos de saúde. (3)

Um estudo extenso avaliou o valor da medição do fator angiogénico antes das 20 semanas para a previsão de PE, mostrando que na primeira metade da gravidez os fatores angiogénicos não eram tão úteis para prever o desenvolvimento

de pré-eclâmpsia mais tardiamente no decurso da gestação. No entanto, durante a segunda metade da gestação, após as 20 semanas, os marcadores angiogénicos mostraram-se particularmente úteis em mulheres que se apresentem com suspeita de doença.(40,41)

De forma a compreender a precisão do rácio sFlt-1/PIGF na previsão desta síndrome, surgiu uma metanálise, SaPPPhirE. O estudo SaPPPhirE incluiu 15 estudos, dos quais, 7 incluíram todas as mulheres grávidas em vigilância (baixo risco) e 8 incluíram somente mulheres grávidas com risco elevado para pré-eclâmpsia. Apenas se usaram testes que utilizaram o rácio como valor preditivo da doença, excluindo-se aqueles que o utilizaram como diagnóstico. O rácio sFlt-1/PIGF demonstrou ter uma elevada sensibilidade e especificidade para prever pré-eclâmpsia em todas as gravidezes. A aplicabilidade do teste nos rastreios é suportada exatamente por ter apresentado uma elevada sensibilidade e um elevado valor preditivo negativo (VPN), tendo evidenciado ser um teste muito útil para excluir doença e na toma de decisões de seguimento clínico em mulheres com baixo e elevado risco de doença, mesmo antes da apresentação da sintomatologia clássica.(41)

No entanto, neste estudo, existe uma divergência de opiniões no que diz respeito ao *cut-off* do rácio sFlt-1/PIGF, à idade gestacional de testagem e ainda à frequência de medições, se única ou seriadas. Os 3 estudos mais recentes incluídos (14,19,37) foram concordantes na definição de um *cut-off* de 38, tal como é sumariado na **tabela 1**. O estudo prospetivo observacional multicêntrico por Zeisler et al, identificou e validou o *cut-off* de sFlt-1/PIGF <38 como preditor útil da ausência de pré-eclâmpsia em mulheres com gestações únicas com clínica sugestiva de PE, entre as 24-36+6 semanas. Aqui um rácio de sFlt-1/PIGF <38 teve um valor preditivo negativo (não é valor diagnóstico) de PE na semana seguinte de 99,3% (95% de intervalo de confiança, 97,9-99,9). Sendo que se manteve alto nas 2 (97,9%), 3 (95,7%), 4 semanas seguintes (94,3%) após testagem. Adicionalmente, avaliou a capacidade de rácio de sFlt-1/PIGF >38 prever a presença de doença no mês subsequente, tendo sido atribuído um valor preditivo positivo de 36,7% (95% IC, 28,4-45,7), com uma sensibilidade de 66,2% (95%IC, 54,0-77,0) e uma especificidade de 83,1% (95% IC, 79,4-86,3).(14) Entre as 24-34 semanas de gestação não foi necessária nenhuma determinação subsequente para excluir completamente pré-eclâmpsia precoce, quando a primeira determinação de rácio de sFlt-1/PIGF foi inferior a 38, em gestações unifetais com sinais e sintomas suspeitos desta síndrome.(42) Apesar de apresentar um valor preditivo negativo elevado,

permitindo excluir a doença a curto prazo eficazmente, o seu papel como diagnóstico é limitado utilizando o *cut-off* definido.(21)

Tabela 1 – síntese dos resultados de estudos na previsão de pré-eclâmpsia pelo rácio sFlt-1/PIGF.

Autor	Idade gestacional	Cut-off	Risco elevado	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Sovio et al 2017 (37)	28	38	Não	23	99,7	31,6	99,5
	36	38	Não	54,7	86,2	10,25	98,5
Zeisler et al 2016 (14)	24- 36+6	38	Sim	80	78	9,38	99,3
Dragan et al 2016 (19)	30-37	38	Não	78,6	95,5	1,95	99,97

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

Neste sentido foram desenvolvidos modelos combinados de previsão de pré-eclâmpsia integrando os biomarcadores angiogénicos na avaliação de 2º trimestre da mulher grávida em risco de doença. O estudo STEPS desenvolveu um modelo combinado integrando o rácio sFlt-1/PIGF, a pressão arterial média e ainda fatores de risco como a paridade ou PE prévia, tendo-se mostrado superior a modelos que utilizam apenas o rácio sFlt-1/PIGF ou o índice de pulsatilidade da artéria uterina para a predição de PE precoce, reforçando que os fatores angiogénicos devem ser avaliados em integração com a avaliação clínica geral da mulher grávida de risco.(21)

Num futuro próximo, acredita-se que os fatores angiogénicos possam ter também um papel fundamental na previsão de pré-eclâmpsia no 1ºtrimestre, especialmente quando integrados num modelo com outros biomarcadores ou parâmetros clínicos.(42,43)

Os estudos supramencionados foram feitos numa população de elevado risco com gestações simples. E, desta forma, inviabiliza a extrapolação dos resultados para a população geral, mulheres com gravidezes múltiplas ou mulheres que não se apresentem entre as 24-37 semanas de gestação, sendo considerada uma limitação para a sua aplicabilidade clínica à população em geral.

8.4. Papel no diagnóstico de pré-eclâmpsia

Diagnóstico diferencial com outras patologias hipertensivas

A hipertensão gestacional é caracterizada pela elevação da pressão arterial durante a segunda metade da gravidez numa mulher previamente normotensiva, enquanto pré-eclâmpsia sobreposta (PES) refere-se ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia em mulheres com hipertensão prévia à gestação.(8)

O rácio de sFlt-1/PIGF mostra ser uma ferramenta importante para a discriminação entre patologias hipertensivas da gravidez. Pacientes com pré-eclâmpsia ou hemólise, enzimas hepáticas elevadas, ou contagem de plaquetas baixas apresentaram um rácio de sFlt-1/PIGF significativamente mais elevado, comparativamente a mulheres com hipertensão gestacional ou crónica.(8,11)

No que diz respeito à pré-eclâmpsia sobreposta, um rácio mais elevado facilitou o diagnóstico de PES precoce mas foi menos preditivo de PES tardia, entidade que cursa geralmente com menor desequilíbrio angiogénico.(44) Perni et al., mostraram que em mulheres com hipertensão crónica pré-existente, o rácio de sFlt-1/PIGF foi mais elevado antes do diagnóstico clínico, às 20 semanas de gestação, em indivíduos que desenvolveram posteriormente PES precoce, entre as 28-34 semanas, comparativamente com os valores daqueles que nunca desenvolveram pré-eclâmpsia ($P=0,001$) ou que desenvolveram PES tardia ($P=0,001$). A adição de outros parâmetros como valores de pressão arterial sistólica, ácido úrico plasmático, e atividade da renina plasmática, podem melhorar a capacidade preditiva diagnóstica.(44)

A definição atual de pré-eclâmpsia baseada em manifestações clínicas clássicas da doença tornam-se o desafio quando existem sinais e sintomas pré-existentes pela doença de base semelhantes aos sinais clínicos diagnósticos de PE, como por exemplo na hipertensão crónica e na doença renal.(8,42,45)

Bramham et al. mostraram que mulheres com doença renal crónica, hipertensão crónica ou ambos, com valores de PIGF baixos apresentavam precisão diagnóstica para PE sobreposta com necessidade de parto em 14 dias. Por outro lado, os valores de PIGF eram semelhantes entre os controlos saudáveis e mulheres com doença crónica renal ou hipertensão crónica que não desenvolveram posteriormente PE sobreposta.(45)

Definição do *cut-off* diagnóstico para PE precoce e tardia

Foram, durante esta década, avaliados diferentes imunoensaios automatizados que incluem estes biomarcadores para a determinação de *cut-offs* clínicos mais apropriados.

Um estudo inicial de Verlohren et al. mostraram que o rácio de sFlt-1/PIGF superior a 85 era capaz de detetar PE antes das 34+6 semanas de gestação com uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 97%.⁽¹⁰⁾ No entanto, mostrou-se que um *cut-off* de 85 não seria ótimo para o diagnóstico de PE em todos os quadros clínicos visto que existe marcada heterogeneidade da PE com distintas apresentações e desfechos especialmente entre os subtipos: precoce <34 semanas e tardio >34 semanas.⁽¹²⁾ Os mecanismos fisiopatológicos distintos destes subtipos refletem-se num papel diferente do sFlt-1 e do PIGF na doença.⁽³⁰⁾

Assim, foram determinados *cut-offs* individuais para definir PE precoce e tardia, o primeiro focou-se na elevada sensibilidade, já o segundo na elevada especificidade. Foi demonstrado que o rácio sFlt-1/PIGF é bastante útil para estabelecer um diagnóstico preciso de PE com um *cut-off* >85 para a forma precoce, e um *cut-off* de >110 para a forma tardia, com uma especificidade 99,5% (95% IC, 97,7-100) e 95,5% (95% IC, 92,9-100), respetivamente, em mulheres com suspeita de PE.⁽¹²⁾

De forma semelhante, o PIGF tem sido usado com um marcador diagnóstico. Nestes estudos, os níveis de *cut-off* diagnóstico foram definidos ou quando o PIGF <percentil 5 para a idade gestacional ou quando <36 pg/ml.⁽²³⁾ Utilizando o PIGF <percentil 5 para a idade gestacional, Benton et al. mostraram uma sensibilidade de 100% (95% IC 86–100) e uma especificidade de 96% (95% IC 85–99) para diagnosticar PE precoce, e uma sensibilidade mais baixa de 47% (95% IC 24–71) e especificidade de 95% (95% IC 81–99) para a PE tardia. Adicionalmente, procederam ao uso do *cut-off* <36pg/ml (derivado das curvas de ROC) como *cut-off* diagnóstico, mostrando uma sensibilidade de 84% (95% CI 64–95) para a forma precoce e uma especificidade de 100% (95% IC 92–100). Já, na pré-eclampsia tardia, o uso do *cut-off* de 36pg/ml mostrou uma sensibilidade de 95% (95% IC 74–100) e uma especificidade de 73% (95% IC 56–86).⁽²³⁾

Stephan et al. compararam o desempenho do rácio sFlt-1/PIGF e do PIGF isoladamente, utilizando os *cut-offs* supra-mencionados para o sFlt-1/PIGF e *cut-off* <36pg/ml para PIGF, para diagnóstico de PE. Ambos os testes mostraram uma sensibilidade semelhante, mas especificidade ligeiramente superior para o rácio sFlt-1/PIGF. Ambos evidenciaram melhor desempenho antes das 34 semanas de idade gestacional.⁽²⁰⁾

8.5. Prognóstico da pré-eclâmpsia

Visão geral

Após um diagnóstico de pré-eclâmpsia, é importante perceber que a progressão da síndrome muitas vezes é imprevisível, tanto pode ter uma progressão lenta e benigna como rápida e nefasta, associando-se a perigo materno e fetal. Sabe-se que pode mesmo levar a complicações potencialmente ameaçadores de vida na mãe, incluindo eclâmpsia, síndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelet count*), coagulação intravascular disseminada, acidente vascular cerebral ou disfunção de órgão.(46) Por último, pode ainda afetar o feto, sendo que a sobrevivência neonatal parece ser principalmente condicionada pela existência de um parto pré-termo, sendo responsável por 75% da mortalidade perinatal e >50% da morbidade a longo-termo.(47)

Desta forma, a decisão sobre o momento do parto deve ter em consideração não só complicações maternas, mas também a morbidade perinatal. Existem alguns modelos desenvolvidos e validados para a previsão de efeitos adversos maternos associados a pré-eclâmpsia, nomeadamente o modelo FULLPIERS, PREP-L e o PREP-S. Todos eles combinam idade gestacional, sinais clínicos e parâmetros laboratoriais. No entanto, apenas forneceram informação robusta 48h após admissão e não mostraram ser úteis na previsão de complicações fetais.(12, 14)

Além das complicações a curto-prazo, a pré-eclâmpsia está associada a complicações a longo-termo, como o aumento do risco cardiovascular, tendo sido mostrado por estudos epidemiológicos que mulheres com pré-eclâmpsia apresentam um aumento de risco de 2 a 4 vezes de desenvolver doença cardiovascular nos primeiros 15 anos após a gravidez, especialmente se existir história de compromisso fetal.(50)

8.5.1. Papel do desequilíbrio angiogénico na previsão do parto

No contexto de patologias placentárias, o efeito adverso mais comum é o parto pré-termo iatrogénico visto que só o finalizar a gestação permite tratar a PE.(47) No entanto, o tempo ideal do parto permanece um tópico controverso, pelo delicado equilíbrio entre o benefício materno para um parto precoce e os riscos neonatais associados à prematuridade. Definir marcadores prognósticos de identificação de mulheres em elevado risco e em que um parto planeado e eletivo permite reduzir efeitos adversos maternos e fetais constitui um desafio atual.

Diversos estudos têm mostrado que o rácio sFlt-1/PIGF pode ser preditor da duração da gravidez em caso de PE.(4,9,11,14,16,22,24,51) Straughen et al.

desenharam o primeiro estudo que demonstrou uma relação anormal entre a concentração de sFlt-1 e de PIGF no soro materno e fluxo sanguíneo placentário nas gestações com parto pré-termo. Revelando uma provável relação “dose-resposta” entre o rácio e o tempo de gestação restante, sendo que quanto mais alto o rácio mais curto era o tempo até ao parto.(51)

Mostrou-se que casos suspeitos ou confirmados de PE com valores intermédios (38 – 85 antes das 34 semanas e 38-110 após as 34 semanas) apresentaram um risco elevado de parto pré-termo (antes das 37 semanas), o que ocorreu em 92% das grávidas testadas antes das 34 semanas.(16) Os valores de rácio sFlt-1/PIGF>38 mostraram relacionar-se com um risco significativamente aumentado de parto iminente comparativamente a mulheres com rácio<38.(4,14) Numa extensão do estudo PROGNOSIS, mulheres com sFlt-1/PIGF >38 apresentaram um risco aumentado 2,9 vezes de parto iminente (P<0.001) e um tempo mais curto até ao parto (média de 17 versus 51 dias; P<0,001) comparativamente a mulheres com um rácio sFlt-1/PIGF≤38, independentemente do diagnóstico de PE. Importante referir que esta associação é feita com partos iatrogénicos, não existindo correlação com partos pré-termo espontâneos.(4) Denotaram-se diferenças naquilo que é o papel dos fatores angiogénicos como biomarcador prognóstico, nomeadamente na determinação do momento do parto, na pré-eclâmpsia precoce e tardia.(11)

PE antes das 34 semanas

Em geral, é defendida uma atitude expectante na PE precoce, desde que a viabilidade fetal tenha sido alcançada (>24 semanas) e as condições materno-fetais não sugiram complicações major iminentes. O adiamento do momento do parto, neste contexto, demonstrou diminuir profundamente a morbilidade perinatal, sendo descrito um prolongamento médio de 7 dias com poucas complicações maternas graves.(9)

No entanto, a dificuldade em prever o curso da PE, particularmente nesta fase, cria muita hesitação nos clínicos em sugerir esta abordagem expectante. Daí serem necessárias melhores ferramentas prognósticas que distingam as mulheres em que o prolongamento da gravidez é seguro daquelas em risco de parto.(11)

Efetivamente, valores extremamente elevados do rácio sFlt-1/PIGF (sFlt-1/PIGF>655) relacionam-se de uma forma significativa com o tempo de gestação, ditando a necessidade de parto em 48 horas.(11,52) Verlohren et al. (11) mostraram isso mesmo, quando o valor do rácio é superior a 655, apenas

29,4 % e 5,9% dos pacientes permaneceram grávidas por mais 2 e 7 dias, respectivamente (versus 50 e 30,8% quando o valor <655). Essa redução no tempo de gestação deveu-se principalmente a um agravamento do quadro clínico ou pelo stress intrauterino fetal. Nesta fase, a adição da avaliação por doppler da artéria uterina foi considerada inútil como preditor do momento do parto.(52)

PE entre as 34-36 semanas

Entre as 34-36 semanas de gestação ainda existe algum interesse em prolongar a gravidez de forma a assegurar melhores desfechos perinatais. (53) A evidência disponível mostra melhores desfechos maternos com um parto planejado, redução de 14% na morbidade materna(54) e redução na progressão para eclâmpsia ou síndrome de HELLP.(53) Pelo contrário, associou-se a um risco superior para desfechos adversos neonatais relacionados principalmente com a prematuridade com aumento de 25% de risco de admissão numa unidade de cuidados intensivos neonatais (54) e uma duplicação do risco para síndrome de dificuldade respiratório neonatal.(53) No entanto, já não existe tanta concordância no que diz respeito aos métodos utilizados para determinar o momento apropriado do parto visto que os estudos que recorreram à utilização de biomarcadores mostraram resultados contraditórios.

Um ensaio clínico randomizado controlado mostrou que concentrações de PIGF inferior ao percentil 50 (60pg/mL) em mulheres com PE tardia com um parto planejado levavam a uma redução na incidência da progressão da pré-eclâmpsia e, de complicações maternas, sem prejudicar o desfecho neonatal, sugerindo assim a sua capacidade para determinar o momento do parto.(24) Nesta fase gestacional, valores de rácio de sFit-1/PIGF>201 já são considerados muito elevados, sendo que apenas 16,7% das grávidas permaneceram grávidas após 48 horas (11) e após 7 dias todas tinham tido o parto.(11,22)

Contrariamente, o grupo de estudo PIERS avaliou a integração do biomarcador PIGF no modelo validado, fullPIERS. Os resultados revelaram que a previsão de efeitos adversos maternos não foi valorizada pela sua adição, no entanto, sugeriram que o baixo desempenho do modelo poderia estar relacionado com limitações inerentes ao próprio estudo.(48) Realça-se ainda que, o modelo PREP-S individualmente ou em combinação com o fator de crescimento placentário parece ter um papel limitado na aplicabilidade clínica para determinar que mulheres necessitam de um parto nos 7 dias subsequentes

(desde o dia da avaliação inicial), não sendo também a melhor opção para estabelecer a abordagem.(49)

PE >36-37 semanas

Já em gestações de termo não parecem existir benefícios aparentes para o prolongamento da gravidez, assim os biomarcadores têm menor interesse clínico.(55)

8.5.2. Papel do desequilíbrio angiogénico na previsão de efeitos adversos perinatais

Rana et al. foram os primeiros a avaliar a precisão do rácio no que diz respeito às complicações relacionadas com a PE, avaliando não só a incidência de parto pré-termo, mas também de edema pulmonar e abrasão placentária, concluindo que era útil na previsão do desenvolvimento de efeitos adversos nas 2 semanas subsequentes. A média do rácio de sFlt-1/PIGF nas mulheres que desenvolveram efeitos adversos nos 14 dias seguintes foi de 47,0 (percentil25-percentil75, 15,5-112,2) versus 10,8 (4,1-28,6; $P < 0,0001$) em mulheres que não tiveram efeitos adversos, particularmente no que diz respeito aos efeitos adversos na PE precoce.(13)

Num estudo posterior, comparou-se dois subgrupos, mulheres com “PE angiogénica” (rácio >85) e mulheres com “PE não angiogénica” (rácio ≤ 85). Sendo que as mulheres com PE não angiogénica não apresentaram efeitos adversos severos, ao passo que mulheres com “PE angiogénica” desenvolveram abrasão placentária, edema pulmonar, eclâmpsia, testes de função hepática elevados, contagem de plaquetas baixos e ainda se associou a uma maior prevalência de recém-nascidos leves para a idade gestacional. Revelou também que o rácio sFlt-1/PIGF teve melhor capacidade de previsão de efeitos adversos do que os valores da tensão arterial ou a proteinúria isoladamente.(34)

A capacidade de assegurar ausência de complicações a curto prazo com rácios de sFlt-1/PIGF ≤ 38 , com um valor preditivo negativo de 98,9% permite excluir efeitos adversos fetais numa semana.(4) Tasta et al. reportaram que 79,8% de todas as gravidezes com PE precoce, apresentaram complicações maternas quando o rácio de sFlt-1/PIGF era superior a 293, abaixo deste valor, nenhuma gravidez teve complicações ou foi interrompida nos 5 dias seguintes.(17)

Informação recente sobre a capacidade preditiva de valores de rácio sFlt-1/PIGF muito elevados em relação a efeitos adversos perinatais, nomeadamente

na morbidade materna e neonatal severa e mortalidade fetal/neonatal na PE permanece controverso. Alguns autores suportam que tem um valor preditivo significativo. (11,13,17,25,34) No caso da pré-eclâmpsia precoce, os estudos apontavam que um valor de rácio sFlt-1/PIGF >655 se relaciona com um maior risco de efeitos adversos perinatais, e para um menor tempo até ao parto.(11,25)

Villalaín et al. e Verhoben et al., demonstraram que rácios sFlt-1/PIGF>655 eram, praticamente, invariavelmente associados a patologia placentária (insuficiência placentária) na forma de PE ou RCF progressiva, como já tinha sido anteriormente demonstrado.(11,25) Villalaín et al., desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, onde analisaram 237 gestações de feto único entre as 20+0 e as 37+0 semanas incluídas no momento da primeira identificação de um rácio sFlt-1/PIGF>655. O risco de morbidade materna severa foi elevado em qualquer idade gestacional (30%), bem como o risco de morbidade severa e mortalidade perinatal antes das 29-30 semanas (>50%). No entanto, como seria expectável, quando esse valor era identificado em idades gestacionais inferiores, mais complicações perinatais foram observadas. Assim, antes das 24 semanas, a mortalidade e morbidade severa perinatal foi 62% e 90%, respetivamente. Por outro lado, o desfecho perinatal melhorou significativamente quando detetado após as 29 semanas, não se registando morbidade severa neonatal após as 34 semanas.(25) Quando o rácio é >655 as mulheres devem ser imediatamente referenciadas para um centro de cuidado especializado perinatal para monitorização apertada da mãe e do feto justificado pelo intervalo muito mais curto até ao parto e potencial risco de efeitos adversos severos perinatais, sendo a administração de corticosteroides fortemente aconselhada de modo a atenuar os efeitos da prematuridade.(25)

Uma análise combinada da fluxometria doppler uterino com fatores angiogénicos parece melhorar a sensibilidade e especificidade para a previsão de complicações relacionadas com a PE e de parto pré-termo iatrogénico, especialmente na pré-eclâmpsia precoce no que diz respeito às complicações perinatais, tendo um valor limitado na predição de complicações maternas. Fatores como a idade gestacional de diagnóstico de PE, a média do índice de pulsatilidade da artéria uterina e o rácio sFlt-1/PIGF mostraram estar significativamente associados às complicações perinatais relacionadas com PE, tendo uma sensibilidade preditiva de 64% e especificidade de 95%.(52)

Efetivamente, são necessários mais estudos prospetivos que definam melhor o papel do rácio sFlt-1/PIGF em associação ou não com outros fatores

como preditores do prognóstico materno-fetal, nomeadamente a idade gestacional e avaliação por fluxometria doppler, de gestações complicadas por PE.(42)

8.5.3. Papel do desequilíbrio angiogénico na previsão de risco cardiovascular

Garrido-Gimenez et al. desenvolveram o primeiro estudo que estabelece relação entre os marcadores angiogénicos e o risco cardiovascular a 12 anos. Observaram que em mulheres com pré-eclâmpsia prévia, os níveis de PIGF diminuídos associaram-se a pressão arterial mais elevada, níveis mais baixos de *high density cholesterol*, resposta inadequadas do miocárdio e extensão de processos ateroscleróticos na carótida. Níveis mais elevados de sFlt-1 associaram-se a perfis lipídicos mais alterados (diminuição de *high density cholesterol* e de apolipoproteína A) a longo-termo além de maior extensão de placas ateroscleróticas nas carótidas no grupo de mulheres com pré-eclâmpsia. Concluindo que a alteração do estado angiogénico na pré-eclâmpsia está associado a uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular sensivelmente 12 anos após o parto.(50)

Denota-se que o correto diagnóstico de mulheres com antecedentes de pré-eclâmpsia com alteração do perfil angiogénico ajuda a detetar mulheres com elevado risco de doença cardiovascular prematura, que necessitam de seguimento precoce após o parto.(50)

9. DISCUSSÃO

Redefinir o conceito de pré-eclâmpsia

Os critérios diagnósticos estão a evoluir de forma a refletir a heterogeneidade desta patologia numa tentativa de atribuir maior especificidade à doença, daquilo que é essencialmente uma síndrome (**Tabela 2**).⁽⁶⁾ A definição do conceito é essencial não só para a prática clínica, mas também para a investigação científica em que critérios no diagnóstico são necessários para permitir a uniformização dos resultados e conclusões retiradas.

Durante o século 20 a tríade hipertensão, proteinúria e edema serviu como definição de PE. No entanto, Leon Chesley sugeriu em 1976 a exclusão da necessidade de edema, pela baixa especificidade para a condição. Surge, desta forma, o paradigma clássico de pré-eclâmpsia definido pela apresentação de sinais e sintomas não-específicos, de hipertensão de novo em mulher previamente normotensiva com proteinúria, após as 20 semanas de gestação. Contudo, reconheceu-se que a medição da proteinúria é propensa a imprecisões e, ainda complicações da PE podem ocorrer antes desta ser evidente.⁽⁸⁾ Assim, as normas mais recentes, da ACOG, da ISSHP, entre outras, já não consideram a presença de proteinúria obrigatória para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. A PE é diagnosticada pela presença de hipertensão de novo após as 20 semanas, associada a proteinúria ou evidência de disfunção de órgão-alvo, nomeadamente, trombocitopenia, cefaleias intensas, insuficiência renal, disfunção hepática, cardíaca ou pulmonar.^(1,27)

A atual definição, mais abrangente, resulta num aumento de mulheres com o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Estudos atuais enfatizaram que mulheres que apresentam exclusivamente os novos critérios clínicos, disfunção de órgão-alvo, apenas desenvolvem um fenótipo mais ligeiro da doença.^(8,56) Reddy et al. evidenciaram que o diagnóstico e a vigilância deste grupo de mulheres podem contribuir para intervenções iatrogénicas desnecessárias e uma utilização de recursos de cuidados de saúde sem evidência benéfica. Adicionalmente, mostraram que critérios objetivos da definição atual como RCF, trombocitopenia, lesão renal ou hepática, e proteinúria associavam-se a um risco superior de efeitos adversos maternos e perinatais, ao passo que critérios clínicos subjetivos, como alterações neurológicas, apresentavam uma associação mais frustre com essas complicações. ⁽⁵⁶⁾

Existe cada vez mais a necessidade de utilizar testes objetivos e analiticamente mensuráveis para estabelecer um diagnóstico correto e mais precoce para permitir uma abordagem mais bem definida de forma a prevenir todas essas possíveis complicações.⁽⁶⁾

Uma maior compreensão da fisiopatologia permitiu reconhecer que o desequilíbrio angiogénico é precoce, alterando-se aquando da disfunção placentária da pré-eclâmpsia.(7,32) Sugeriu-se que a implementação de sFlt-1/PlGF na prática clínica possa trazer benefícios no que diz respeito à abordagem da mulher com pré-eclâmpsia nomeadamente na decisão de internamento e vigilância pela distinção de doentes de baixo e alto risco de desenvolver PE, uma vez que se mostrou uma ótima correlação com o seu aparecimento.(14,19,37,41) Também por permitir um diagnóstico mais rápido e preciso e ainda possibilitar a distinção de outras patologias hipertensivas da gravidez.(8,11,44) Salienta-se ainda, o seu potencial na decisão do momento do parto ou administração de corticosteroides, pela capacidade de se relacionar com potenciais efeitos adversos perinatais associados à síndrome. (11,13,17,25,34)

Recentemente, têm surgido estudos de forma avaliar o impacto clínico e a efetividade da utilização destes testes na prática clínica. Klein et al. desenvolveram o primeiro estudo multicêntrico não-intervencional prospetivo, PreOS, sendo que os resultados sugeriram que o uso de biomarcadores angiogénicos em mulheres com suspeita clínica apresentam um impacto significativo tanto na decisão do internamento hospitalar como na estratificação de risco apropriada e ainda, na definição da intensidade do programa de vigilância. (18) Em concordância, o ensaio clínico randomizado, INSPIRE, em que mulheres com suspeita de PE foram agrupadas em grupos de risco baixo e alto de desenvolver PE nos 7 dias subsequentes consoante o valor do rácio sFlt-1/PlGF, ≤ 38 ou >38 , respetivamente. Demonstrou-se que este permitiu uma admissão mais adequada dos pacientes de elevado risco e alta hospitalar dos de baixo risco sem alterar a taxa de admissão total. Sendo que, todos aqueles com rácio ≤ 38 com suspeita de PE não admitidos para internamento, nenhum desenvolveu PE nos 7 dias seguintes. Também, mostrou que o teste permitiu identificar melhor mulheres com risco mais elevado de efeitos adversos perinatais, nomeadamente, fetos leves para idade gestacional, aumento de admissão nas unidades de cuidados intensivos neonatais e índices de APGAR inferiores. São necessários estudos com amostras maiores para clarificar melhor os resultados obtidos. (26)

Tendo vindo a surgir propostas, tal como a minha, para redefinir a atual definição de pré-eclâmpsia. Esta proposta passa pela recomendação da extensão da definição de ACOG e ISSHP de forma a incluir a combinação de hipertensão de novo e de alteração de novo de biomarcadores angiogénicos na nova definição de pré-eclâmpsia.(42) Esta alteração permite uma melhor efetividade na prática clínica, com o objetivo final de um melhor desfecho materno-fetal.

Tabela 2 – evolução da definição de pré-eclâmpsia

ISSHP 2001/ ACOG 2002	ISSHP 2018	ACOG 2013
<p>Hipertensão de novo (Pressão arterial sistólica de ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg) após as 20 semanas de gestação e proteinúria^a</p>	<p>Hipertensão de novo (Pressão arterial sistólica de ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg) após as 20 semanas de gestação acompanhada por 1 ou mais das seguintes condições de <i>novo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria^a • Disfunção de órgão materno, incluindo <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal (creatinina > 1mg/dL) • Envolvimento hepático (transaminases elevadas com ou dor quadrante superior direito ou dor abdominal epigástrica) • Complicações neurológicas (exemplos, cegueira, alteração do estado de consciência, evento vascular cerebral, hiperreflexia com clônus, cefaleias intensas com hiperreflexia, escotomas persistentes visuais) • Complicações hematológicas (trombocitopenia, doença intravascular disseminada, hemólise) • Disfunção uteroplacentar <ul style="list-style-type: none"> • Restrição do crescimento fetal, alterações no Doppler da artéria umbilical 	<p>Hipertensão de novo (Pressão arterial sistólica de ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg) após as 20 semanas de gestação, em duas ocasiões distintas e separadas por um intervalo de tempo mínimo de 4h, acompanhada por um dos seguintes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria^a • Disfunção de órgão materno, incluindo <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal (creatinina $> 1,1$mg/dL) • Função hepática alterada • Sintomas visuais ou cerebrais • Trombocitopenia • Edema pulmonar

a) Proteinúria – rácio proteína/ creatinina urinária ≥ 30 mg/mmol em amostra única ou ≥ 300 mg/dia.

ACOG – American College of Obstetricians and gynecologists; ISSHP - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

Adaptado de Reddy et al. *The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol* 2021.(56)

10. CONCLUSÃO

O reconhecimento do desequilíbrio angiogénico no desenvolvimento inicial da disfunção placentária característico da pré-eclâmpsia permitiu avaliar a implementação da medição destes fatores na prática clínica, tendo sido demonstrada a sua efetividade.

Mostrou-se que, que entre as 24-34 semanas de gestação, uma determinação inicial e isolada do rácio de sFlt-1/PIGF inferior a 38, em gestações unifetais e com sinais e sintomas suspeitas desta síndrome permitem excluir doença e ainda efeitos adversos relacionados com PE. Adicionalmente, demonstrou-se a utilidade do rácio sFlt-1/PIGF, em combinação com outros parâmetros clínicos em definir um diagnóstico mais preciso e precoce de PE, tendo sido definido um *cut-off* de 85 e de 110, para a pré-eclâmpsia precoce e tardia, respetivamente.

Valorizou-se a medição do rácio sFlt-1/PIGF na distinção de patologias hipertensivas da gravidez, tendo mostrado ser útil para o diagnóstico diferencial de mulheres com risco elevado de doença sobreposta, nomeadamente, com hipertensão crónica ou doença renal crónica anterior. Permite ainda em combinação com parâmetros ecográficos identificar grávidas com elevado risco de desenvolver efeitos adversos, nomeadamente de um parto pré-termo iatrogénico. Assim, viabiliza estabelecer uma abordagem estratificada consoante os valores medidos, possibilitando diminuir a intensidade de monitorização, a ansiedade associada, potencialmente prevenir intervenções precoces iatrogénicas e consequentemente promover em segurança o prolongamento da gravidez, associando-se a um menor risco fetal sem compromisso da saúde materna. Permite também, destacar a população que poderia beneficiar de uma monitorização e cuidados mais apertados, ou mesmo da intervenção terapêutica para melhores desfechos perinatais. Relaciona-se ainda com efeitos adversos a longo-prazo e com o potencial de identificar mulheres com elevado risco de doença cardiovascular prematura que necessitam de seguimento precoce após o parto.

Como qualquer outra patologia desenvolvida durante a gravidez, o objetivo dos cuidados antenatais é a identificação precoce e, assim, a prevenção de complicações perinatais. A atual definição não permite identificar todas as mulheres em risco de desenvolver PE ou efeitos adversos associados à síndrome de uma forma atempada. Ainda, parece permitir o sobrediagnóstico e potencialmente levar a mais efeitos adversos devido a intervenções iatrogénicas desnecessárias.

Vários estudos mencionados demonstraram a superioridade da implementação integrada dos fatores angiogénicos com outros parâmetros clínicos ou bioquímicos na definição da síndrome.

A introdução do doseamento de desequilíbrio angiogénico na definição de pré-eclâmpsia parece ser o próximo passo lógico na evolução da definição desta síndrome,

permitindo um diagnóstico mais precoce em relação ao diagnóstico clássico baseado nas manifestações clínicas.

11. AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à orientadora deste trabalho, à Doutora Isabel dos Santos Silva, pela total disponibilidade demonstrada. Os seus conselhos e a sua crítica oportuna foram, sem dúvida, imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Ao co-orientador, o Professor Doutor José Paulo Moura agradeço a confiança depositada em mim e por me ter permitido realizar este trabalho científico na área da Obstetrícia.

Um agradecimento à minha família, e em especial à minha mãe e irmão pelo apoio constante. E, ainda aos meus amigos pelo companheirismo e pelo incentivo que manifestaram.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 Jun;135(6):e237–60.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet*. 2006 Apr;367(9516):1066–74.
3. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015 Mar;45(3):241–6.
4. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK-T, Masuyama H, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019 Jul;74(1):164–72.
5. Liu A, Wen SW, Bottomley J, Walker MC, Smith G. Utilization of Health Care Services of Pregnant Women Complicated by Preeclampsia in Ontario. *Hypertension in Pregnancy*. 2009 Jan 7;28(1):76–84.
6. Lai J, Syngelaki A, Nicolaidis KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 May;224(5):518.e1-518.e11.
7. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Mar 1;111(5):649–58.
8. Verlohren S, Dröge L-A. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Sep;
9. Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2018;43(2):81–9.
10. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010 Feb;202(2):161.e1-161.e11.
11. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Jan;206(1):58.e1-58.e8.
12. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New Gestational Phase-Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. *Hypertension*. 2014 Feb;63(2):346–52.
13. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation*. 2012 Feb 21;125(7):911–9.
14. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 Aug;128(2):261–9.
15. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/ PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio) Diagnostics guidance [Internet]. 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/dg23

16. Hoffmann J, Ossada V, Weber M, Stepan H. An intermediate sFlt-1/PIGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertension*. 2017 Oct;10:165–70.
17. Tasta O, Parant O, Hamdi SM, Allouche M, Vayssiere C, Guerby P. Evaluation of the Prognostic Value of the sFlt-1/PIGF Ratio in Early-Onset Preeclampsia. *American Journal of Perinatology*. 2021 Aug 23;38(S 01):e292–8.
18. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLOS ONE*. 2016 May 31;11(5):e0156013.
19. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Jan;49(1):73–7.
20. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PIGF ratio versus PIGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertension in Pregnancy*. 2016 Jul 2;35(3):295–305.
21. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Sep;50(3):373–82.
22. Graupner O, Karge A, Flechsenhar S, Seiler A, Haller B, Ortiz JU, et al. Role of sFlt-1/PIGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020 Feb 16;301(2):375–85.
23. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee S-W, Magee LA, et al. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Nov;205(5):469.e1-469.e8.
24. Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Sep;225(3):308.e1-308.e14.
25. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Apr 9;9(7).
26. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019 Oct;74(4):983–90.
27. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. 2018 Jul;13:291–310.
28. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12.
29. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Oct;124(4):771–81.
30. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 Jul 15;l2381.
31. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Oct;

32. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia. *Clinical Chemistry*. 2012 May 1;58(5):837–45.
33. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circulation Research*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
34. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertension in Pregnancy*. 2013 May 31;32(2):189–201.
35. Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is Fetal Growth Restriction Associated with a More Severe Maternal Phenotype in the Setting of Early Onset Pre-Eclampsia? A Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2011 Oct 28;6(10):e26937.
36. Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Characterization of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Aug;124(2):265–73.
37. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):731–8.
38. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, de Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 3165–241.
39. *Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen : Diagnostik und Therapie*.
40. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, et al. Accuracy of angiogenic biomarkers at ≤ 20 weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2015 Oct;5(4):330–8.
41. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2018;71(2):306–16.
42. Stepan H, Hund M, Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia. *Hypertension*. 2020 Apr;75(4):918–26.
43. Tan MY, Koutoulas L, Wright D, Nicolaides KH, Poon LCY. Protocol for the prospective validation study: 'Screening programme for pre-eclampsia' (SPREE). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Aug;50(2):175–9.
44. Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, et al. Angiogenic Factors in Superimposed Preeclampsia. *Hypertension*. 2012 Mar;59(3):740–6.
45. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, Nelson-Piercy C, Gill C, Webster P, et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016 Apr;89(4):874–85.
46. Duffy J, Cairns A, Richards-Doran D, 't Hooft J, Gale C, Brown M, et al. A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020 Nov 21;127(12):1516–26.
47. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008 Jan;371(9606):75–84.
48. Ukah UV, Payne BA, Hutcheon JA, Chappell LC, Seed PT, Conti-Ramsden FI, et al. Placental growth factor for the prognosis of women with preeclampsia (fullPIERS model extension): context matters. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020 Dec 5;20(1):668.
49. Duhig K, Seed PT, Placzek A, Sparkes J, Gill C, Brockbank A, et al. A prognostic model to guide decision-making on timing of delivery in late preterm pre-eclampsia: the

- PEACOCK prospective cohort study. *Health Technology Assessment*. 2021 May;25(30):1–32.
50. Garrido-Gimenez C, Mendoza M, Cruz-Lemini M, Galian-Gay L, Sanchez-Garcia O, Granato C, et al. Angiogenic Factors and Long-Term Cardiovascular Risk in Women That Developed Preeclampsia During Pregnancy. *Hypertension*. 2020 Dec;76(6):1808–16.
 51. Straughen JK, Misra DP, Helmkamp L, Misra VK. Preterm Delivery as a Unique Pathophysiologic State Characterized by Maternal Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1 and Uterine Artery Resistance During Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study. *Reproductive Sciences*. 2017 Dec 24;24(12):1583–9.
 52. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014 May;43(5):525–32.
 53. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, Koopmans C, Boers K, Owens M, et al. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019 Apr 2;53(4):443–53.
 54. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019 Sep;394(10204):1181–90.
 55. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009 Sep;374(9694):979–88.
 56. Reddy M, Fenn S, Rolnik DL, Mol BW, da Silva Costa F, Wallace EM, et al. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Feb;224(2):217.e1-217.e11.

13. ANEXOS



?
Help ▾

✉
Email Support

👤
Ana Araújo ▾

Preeclampsia

Author: Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P. Granger, et al
 Publication: Circulation Research
 Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.
 Date: Mar 28, 2019

Copyright © 2019, Wolters Kluwer Health

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Ana C Araújo ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your order details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License number Reference confirmation email for license number

License date Jan, 15 2022

📄 Licensed Content

Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Circulation Research
Licensed Content Title	Preeclampsia
Licensed Content Author	Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P. Granger, et al
Licensed Content Date	Mar 28, 2019
Licensed Content Volume	124
Licensed Content Issue	7

📄 Order Details

Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted online?	No, not posted online
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No

📄 About Your Work

Title	Role of the angiogenic disbalance in the evolution of the definition of preeclampsia
Institution name	Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
Expected presentation date	May 2022

📄 Additional Data

Portions	Figure 1
Specific Languages	English, Portuguese

Anexo 1 - Comprovativo de autorização de imagem (Fig. 1).