

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAQUEL PEREIRA SOUSA PINTO

***Pré-eclâmpsia: uma revisão das atuais e novas estratégias de
rastreamento e prevenção***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ JOAQUIM SOUSA BARROS

DOUTORA HELENA RAQUEL ARANTES RODRIGUES CORTE REAL GONÇALVES

JANEIRO/2019

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

**Pré-Eclâmpsia: uma revisão das atuais e novas estratégias de rastreio e
prevenção**

Autor: Raquel Pereira Sousa Pinto

Orientador: Doutora Helena Raquel Arantes Rodrigues Corte Real Gonçalves¹

Co-Orientador: Professor Doutor José Joaquim Sousa Barros²

¹Serviço de Obstetrícia do CHUC - Maternidade Doutor Daniel de Matos

²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

1. ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS E MÉTODOS	11
DISCUSSÃO	
Rastreo	12
Prevenção	21
CONCLUSÃO	32
AGRADECIMENTOS	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

2. RESUMO

A pré-eclâmpsia é uma doença hipertensiva da gravidez que afeta 2-8% de todas as gestantes a nível mundial, sendo causa de importante morbidade e mortalidade materna e perinatal. Os seus mecanismos fisiopatológicos ainda não se encontram inteiramente conhecidos, fator que dificulta a criação de um modelo de rastreio ideal e que limita a hipótese de prevenção precoce.

Este trabalho tem por objetivo reunir a informação mais recente acerca da metodologia de rastreio atual e dos modelos multiparamétricos de rastreio em estudo, assim como sumariar as opções de prevenção atualmente disponíveis e com impacto na evolução da doença.

A evidência mais recente indica que o rastreio combinado recorrendo a fatores maternos, marcadores biofísicos e marcadores bioquímicos apresenta melhor performance na deteção da pré-eclâmpsia do que o rastreio que se baseia apenas na análise dos fatores de risco maternos, em particular na pré-eclâmpsia precoce. Quanto à prevenção, a aspirina continua a ser o único método eficaz e atualmente aplicado na prática clínica, para a prevenção doença. Parece haver consenso quanto à forma de administração: uma dose diária superior a 100mg, ao deitar, com início anterior às 16 semanas de gestação, e apenas a doentes que sejam consideradas de elevado risco de desenvolver a doença é a melhor abordagem e com maior taxa de sucesso.

Contudo, apesar dos estudos que têm sido desenvolvidos, ainda não existe um método de rastreio ideal ou universalmente aceite que possa ser aplicado ao dia-a-dia clínico. No que respeita a prevenção, a aspirina deve ser administrada diariamente com início antes das 16 semanas de idade gestacional, a doentes com risco acrescido de desenvolver a doença, permitindo uma redução do risco de pré-eclâmpsia precoce.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia, prevenção primária, rastreio, aspirina

3. ABSTRACT

Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that affects 2-8% of pregnant women worldwide, and it is an important cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Its physiopathological mechanisms are not yet fully understood, which makes it difficult to create an ideal screening model, and it also limits the chance for early prevention.

This review aims to put together the most recent information on current screening techniques and multiparametric screening models being studied, as well as to summarize prevention options available nowadays which have an impact on the evolution of the disease.

The most recent evidence indicates that the combined screening using maternal factors, biochemical and biophysical markers has a better performance in detecting preeclampsia than the screening based solely on maternal factors analysis, especially in the case of early-preeclampsia. As for prevention, aspirin is still the only effective method of preventing the disease. There seems to be a consensus regarding the method of administration: a daily dose superior than 100mg, before sleeping, initiated before 16 weeks of gestational age, and only to women who are at high risk of developing the disease is the best approach and delivers the highest rates of success.

However, despite the studies that have been made, there is still no ideal nor universally accepted screening method that can be applied on a daily basis. In regard to prevention, aspirin should be administered daily from 16 weeks of gestation, in patients with higher risk of developing the disease, which allows for a risk reduction of early preeclampsia.

Keywords: pre-eclampsia, primary prevention, screening, aspirin

4. ABREVIATURAS

AAS – Ácido Acetilsalicílico/Aspirina

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AINE – Anti-Inflamatório Não-Esteróide

ATLs – *Aspirin-Triggered Lipoxins*

cffDNA – *Cell-free Fetal DNA*

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

DPPMI – Descolamento Prematuro da Placenta Normalmente Inserida

FP – Falso Positivo

FMF – *Fetal Medicine Foundation*

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular

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

Hmox1 – Heme oxigenase-1

HTA – Hipertensão Arterial

IG – Idade Gestacional

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – *Low Density Lipoprotein*

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

LIG – Leve para a Idade Gestacional

NF-kB – *Nuclear Factor kB*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

PAM – Pressão Arterial Média

PAPP-A – *Pregnancy-Associated Plasma Protein-A*

PE – Pré-eclâmpsia

PIGF – *Placental Growth Factor*

PP-13 – Proteína Placentária 13

RCF – Restrição do Crescimento Fetal

RCT – *Randomized Controlled Trial*

ROS – *Reactive Oxygen Species*

sEng – *soluble Endoglin*

sFlt-1 – *soluble Fms-like tyrosine kinase-1*

TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor α*

t-PA – *Tissue Plasminogen Activator*

TxA2 – Tromboxano A2

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

5. ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

Índice de Figuras

Figura 1 – Efeitos pleiotrópicos das estatinas	29
------------------------------------------------------	----

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Princípios de screening	12
Tabela 2 – Fatores de risco para desenvolver PE	14
Tabela 3 – Taxas de detecção de PE-precoce	19
Tabela 4 – Influência da <i>compliance</i> no efeito preventivo da aspirina	25

6. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma complicação médica frequente na gravidez, que pode surgir *de novo* na gravidez ou agravar numa grávida previamente hipertensa.

Do conjunto de patologias hipertensivas que podem surgir na gravidez, a pré-eclâmpsia é a mais severa. Trata-se de uma doença multissistémica que afeta 2-8% de todas as grávidas (1), e que ocorre habitualmente após as 20 semanas de gestação, podendo ser diagnosticada mesmo após o parto. Esta patologia é causa importante de morbidade e mortalidade materna e perinatal, sendo, de momento, a segunda maior causa de mortalidade materna (2), com especial incidência nos países menos desenvolvidos.

A pré-eclâmpsia é diagnosticada, segundo a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*, 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 (3).

Consoante o momento em que a doença é diagnosticada, a pré-eclâmpsia pode ser classificada em pré-eclâmpsia precoce (quando é diagnosticada antes das 34 semanas de idade gestacional) ou pré-eclâmpsia tardia (se o diagnóstico é feito após as 34 semanas). A primeira é a forma da doença que mais nos preocupa, e que está geralmente associada a complicações obstétricas mais graves, como a restrição do crescimento fetal (RCF). Por outro lado, a segunda forma é a mais comum, com menos sequelas para o feto e para a mãe. A resolução da doença só é obtida após o terminar da gravidez e dequitação, ainda que possa haver um agravamento transitório após o parto, altura em que são mesmo efetuados alguns diagnósticos de doença, como anteriormente referido.

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia continuam por estar completamente esclarecidos. O que se sabe com alguma certeza, é que as primeiras alterações surgem pela altura em que decorre a placentação. Numa primeira fase, por volta do 7º dia após a fecundação, iniciar-se-ia a invasão da parede uterina pela camada mais externa do citotrofoblasto. Numa gravidez normal, as artérias espiraladas sofreriam uma transformação da sua parede, dilatando-se e passando a ter menor resistência, de forma a permitir aumentar o fluxo útero-placentário. Contudo, na pré-eclâmpsia, este

processo de invasão uterina e pseudovascularização não decorre da maneira habitual, pelo que as artérias espiraladas mantêm o seu calibre pequeno e de elevada resistência, resultando numa diminuição da perfusão da placenta, com conseqüente stress oxidativo e hipóxia placentária. A placenta, insuficientemente irrigada, liberta citocinas pró-inflamatórias que, ao atingirem o sistema circulatório materno, provocam disfunção endotelial sistémica (4). Na segunda fase da doença, habitualmente já na segunda metade da gravidez, aparecem os sinais e sintomas que caracterizam este síndrome.

Apesar de não existir um único mecanismo aceite que explique a razão desta disfunção de placentação, existem algumas teorias que tentam explicar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Pensa-se que o desequilíbrio entre fatores angiogénicos (como a diminuição do *placental growth factor* (PlGF)) e anti-angiogénicos (como o aumento de *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1)) tenha um papel primordial no desenvolvimento da doença. Além disso, há também a hipótese da diminuição da expressão da heme oxigenase-1 (Hmox1), enzima envolvida no catabolismo do heme com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (5).

Outras teorias assentam numa alteração da resposta imunológica materna, sendo que vários autores atestam para uma ativação exagerada de neutrófilos e monócitos nestas doentes, e que produzem grandes níveis de citocinas pró-inflamatórias espontaneamente (4). A genética parece também ter um papel importante, considerando que um dos fatores de risco comprovados para o desenvolvimento da doença é a história familiar de pré-eclâmpsia. Considera-se que mulheres com familiares em primeiro grau com antecedentes de PE estejam sujeitas a um risco cinco vezes superior em relação à população geral, sendo que no caso de familiares do segundo grau com antecedentes o risco para a grávida seja duas vezes superior (4).

Uma destas propostas baseia-se na elevação dos níveis de tromboxano A2 (TxA2) (6). O tromboxano é um dos produtos obtidos da degradação do ácido araquidónico presente nas membranas celulares, por parte da ciclooxigenase. Depois de terem sido identificados estes níveis aumentados de TxA2 em grávidas em risco de desenvolver PE, novas investigações que visaram explorar a capacidade da aspirina de interferir com a fisiopatologia da doença foram fomentadas.

Apresentação clínica

As conseqüências desta disfunção placentária tornam-se mais evidentes durante a segunda metade da gravidez, embora na maioria dos casos a clínica seja, inicialmente, pouco expressiva (7). A inflamação desencadeada e o aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes no soro materno resulta em disfunção endotelial

materna (1), que por sua vez leva a vasoconstrição e retenção de sal pelo nefrônio, culminando na hipertensão – sinal cardinal da doença. Os efeitos adversos da PE estão presentes em apenas 10% das doentes, sendo que esta percentagem sobe para 15% quando estamos perante a variante precoce da doença (7).

Na gestante, os vasos sanguíneos são mais sensíveis a substâncias vasoconstritoras, pelo que a ocorrência de vasoespasmos pode ocorrer em qualquer ponto do sistema vascular, afetando os diversos órgãos e originando diferentes sinais clínicos. A nível renal a lesão glomerular resulta em oligúria e proteinúria, ou por vezes insuficiência renal aguda; podem surgir cefaleias, por compromisso neurológico; náuseas, vômitos e dor epigástrica podem manifestar-se também, por inflamação da cápsula hepática; a nível cardiovascular, a vasoconstrição pode provocar isquémia ou enfarte miocárdico; a hipoperfusão da retina pode causar escotomas e perturbações da visão, incluindo cegueira, também por atingimento do córtex occipital; como complicações neurológicas, podem surgir acidentes vasculares cerebrais ou convulsões.

Além da vasoconstrição, a disfunção endotelial favorece também a formação de trombos, elevando o risco de hemólise e coagulação intravascular disseminada (CID), sendo fator de risco para o descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI). Se estiverem presentes, concomitantemente, hemólise, trombocitopenia e aumento dos níveis das enzimas hepáticas, estamos perante o síndrome de HELLP, uma das complicações mais temidas e letais.

O aumento da permeabilidade capilar também decorrente da lesão do endotélio vascular, juntamente com a diminuição da pressão oncótica em consequência da perda proteica renal, origina edema generalizado. A nível cerebral, o edema cursa com cefaleias e, por vezes, convulsões, definindo o início da Eclâmpsia. É, portanto, evidente o atingimento multissistémico da doença e heterogeneidade da apresentação clínica.

Como complicações fetais, as mais graves são a restrição do crescimento fetal (RCF) e a prematuridade iatrogénica. Pode também resultar num feto leve para a idade gestacional (LIG) ou mesmo morte fetal *in útero*.

Existem ainda repercussões a longo prazo, tanto na mãe como na descendência, especialmente a nível cardiovascular: foi observado um risco quatro vezes superior de insuficiência cardíaca, e duas vezes superior de desenvolver doença coronária, acidente vascular cerebral e morte por causa cardiovascular, comparativamente a mulheres que não sofreram da patologia durante a gravidez. Quanto aos filhos de mães que desenvolveram pré-eclâmpsia, há um risco aumentado de hipertensão arterial, doença cardiovascular e doença metabólica (5).

O crescimento acentuado da prevalência da obesidade e do síndrome metabólico nas populações, aumenta também a prevalência de grávidas em risco de desenvolver hipertensão durante a gestação (8). Assim, e dadas as consequências que esta patologia tem não só no imediato, mas também no futuro da grávida e da descendência, é de extrema importância a identificação de mulheres em alto risco de desenvolver a doença, assim como de aprimorar a sua prevenção.

Atualmente, os meios de rastreio usados para a deteção de mulheres em risco de desenvolver esta doença focam-se apenas na análise detalhada dos fatores de risco da grávida e do seu acompanhamento ao longo da gestação. Não estão, para já, preconizados exames específicos de rastreio da patologia como é o caso, por exemplo, do rastreio combinado do primeiro trimestre para aneuploidias cromossómicas. Porém, dado que o método atual tem uma capacidade de deteção bastante baixa e que este é um assunto que tem vindo a ser cada vez mais explorado e estudado, são de considerar outras formas de rastrear estas doentes, em vista ao acompanhamento diferencial e tratamento precoce, de forma a minimizar as sequelas.

Derivado do crescente número de estudos que tenta explicar os mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia, também surgiram mais estudos que tentam encontrar novos métodos e fármacos que possam ser usados na prevenção e tratamento da doença.

Este artigo tem, por isso, como objetivos, sistematizar as estratégias de rastreio e de prevenção atualmente praticadas, e abordar novas formas de o fazer, com base nas investigações e bibliografia mais recente.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um trabalho de revisão sistemática realizado através da pesquisa bibliográfica na base de dados científica e certificada PubMed, entre setembro 2018 e janeiro 2019, e com recurso às palavras chave supracitadas, em língua inglesa.

A pesquisa foi limitada a artigos publicados entre janeiro 2014 e janeiro 2019, tendo sido identificadas 134 referências bibliográficas.

Após leitura do título e resumo dos 134 artigos iniciais, 62 foram excluídos por não irem de encontro aos objetivos do trabalho ou não se encontrarem disponíveis, ficando 72 artigos sujeitos a revisão. Destes 72, apenas 38 foram inseridos nas referências bibliográficas deste trabalho, pela sua maior relevância. Foram também alvo de análise várias referências dos artigos utilizados, algumas publicadas antes de 2014, dado o seu reconhecido valor para o trabalho em causa, sendo que o número final de referências bibliográficas mencionadas nesta revisão é 40.

8. DISCUSSÃO

8.1. RASTREIO

A necessidade e aplicabilidade clínica de um rastreio da pré-eclâmpsia e a identificação das grávidas com risco acrescido de desenvolver a doença tem sido discutida há várias décadas. O interesse pelo desenvolvimento de uma forma de rastreio eficaz assenta na possibilidade de intervenção precoce e na capacidade de minimizar os efeitos perinatais adversos decorrentes da evolução da doença.

Para a validação de um qualquer teste de rastreio, devem ser cumpridos vários princípios de *screening* (9), que se encontram enumerados na Tabela 1.

Uma das dificuldades que se enfrenta, porém, é a de que qualquer teste de rastreio deve ser adaptado a uma determinada população, dado que também a prevalência da doença varia consoante a população analisada. No caso da pré-eclâmpsia precoce, uma vez que a sua prevalência é relativamente baixa, também o valor preditivo positivo do teste será baixo, pelo que mesmo desenvolvendo um teste de alta sensibilidade e especificidade serão obtidos resultados pouco consistentes e grande número de falsos positivos; outra questão a ter em conta é a de que uma nova proposta de rastreio deve apresentar uma melhor relação custo-benefício do que as estratégias previamente existentes e utilizadas; e finalmente, os benefícios que o novo teste possa trazer devem prevalecer sobre os possíveis danos decorrentes do seu uso (10).

Tabela 1 – Princípios de Screening (10)

Doença	<ul style="list-style-type: none">• Deve ser um problema de saúde importante• A história natural e progressão da doença deve ser bem conhecida• Deve haver um estadio pré-sintomático ou latente
Teste	<ul style="list-style-type: none">• Deve haver um teste ou exame adequado• O teste deve ser aceite pela população em estudo
Tratamento	<ul style="list-style-type: none">• Deve haver tratamento para os doentes com a doença
Programa de Rastreio	<ul style="list-style-type: none">• Devem existir instalações próprias para diagnóstico e tratamento• Deve haver guidelines que indiquem a população passível de receber tratamento

-
- O custo dos testes de rastreio e tratamento devem ser economicamente benéficos em relação ao tratamento médico como um todo
-

Enquanto que os testes de rastreio já implementados no primeiro trimestre da gravidez, como o rastreio combinado de aneuploidias, visam a deteção de patologias ou problemas já instalados, a identificação de mulheres com alto risco de desenvolver PE tem como objetivo a intervenção atempada e dirigida de forma a evitar o desenvolvimento da doença ou minimizar as suas consequências, quer a curto como a longo prazo, e a permitir um correto acompanhamento da gravidez. A recente confirmação de que a aspirina é um bom recurso se instituída antes das 16 semanas de idade gestacional (1) mais reforça a importância do rastreio precoce.

8.1.1. Métodos de rastreio atuais

Atualmente, as guidelines de rastreio da pré-eclâmpsia definidas tanto pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) como pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), passam por uma avaliação detalhada da história clínica e características maternas (1, 2).

Os fatores de risco que identificam as grávidas com risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia estão explicitados na Tabela 2 (2). Se nos basearmos nos fatores de risco com base nas guidelines da ACOG, dado que todos eles apresentam o mesmo valor preditivo, o número de mulheres identificadas como tendo risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia é bastante grande ($\cong 94\%$). Por outro lado, quando o método de rastreio recorre aos fatores de risco enumerados pela NICE, só são identificadas como de alto risco as doentes que apresentem um fator de risco elevado, ou pelo menos dois de risco moderado, representando uma taxa de deteção de cerca de 41% (2).

Contudo, apesar de informativos, o uso isolado dos fatores de risco maternos para determinar o risco de desenvolver pré-eclâmpsia é pouco específico e relativamente ineficaz.

Quanto às indicações para o uso profilático da aspirina, seguindo as guidelines da NICE, esta deve ser iniciada nas mulheres identificadas como sendo de alto risco através da sua história clínica apenas (4). No caso das guidelines da ACOG, esta é apenas indicado no caso de mulheres de alto risco que tenham também antecedentes de pré-eclâmpsia precoce, ou antecedentes de pré-eclâmpsia em duas ou mais gestações (2).

Tabela 2 – Fatores de risco para desenvolver PE

NICE: 1 fator de risco elevado ou 2 de risco moderado **ACOG:** qualquer fator de risco moderado

<u>Risco moderado</u>	
<ul style="list-style-type: none">• Nulípara• Idade >40 anos• Intervalo entre gestações >10 anos• IMC >35 kg/m²• Antecedentes familiares de PE	<ul style="list-style-type: none">• Nulípara• Idade >40 anos• IMC >35 kg/m²• Fertilização <i>in vitro</i>• Antecedentes obstétricos de PE• Antecedentes familiares de PE
<u>Risco elevado</u>	
<ul style="list-style-type: none">• Antecedentes de patologia hipertensiva numa gravidez anterior• Doença renal crónica• Doença autoimune• Diabetes mellitus• Hipertensão crónica	<ul style="list-style-type: none">• Doença renal crónica• LES ou trombofilia• Diabetes mellitus• Hipertensão crónica

Porém, o rastreio recorrendo apenas à história clínica e características da mãe deteta apenas cerca de 30% das grávidas que irão desenvolver pré-eclâmpsia precoce (4). Assim, é necessário melhorar as opções de *screening*, minimizando também a taxa de falsos positivos.

8.1.2 Rastreio Combinado

Apesar dos métodos de rastreio atuais serem simples de executar, a sua performance não é a ideal. As guidelines da NICE apresentam apenas taxas de deteção da PE-precoce de 41% para 10% de falsos positivos, enquanto que as guidelines da ACOG apesar de apresentarem uma taxa de deteção de 94%, têm uma taxa de falsos positivos bastante elevada, cerca de 64% (2).

Assim, mostrou-se necessária a investigação de outras abordagens que apresentassem melhor performance. Existem já diversas provas na literatura que afirmam e defendem, então, uma nova estratégia: a combinação dos fatores de risco maternos com a avaliação de marcadores bioquímicos e biofísicos, criando modelos multiparamétricos que permitem aumentar a taxa de deteção das mulheres em risco de desenvolver pré-eclâmpsia, e fazê-lo com uma menor taxa de falsos positivos (2). Além

disso, este método permite também a avaliação de um risco individualizado para cada doente, com a possibilidade de um acompanhamento direcionado.

O uso destes marcadores não só é importante na identificação de mulheres de elevado risco, como pode ajudar na investigação para melhor compreender a fisiopatologia da doença.

A necessidade deste rastreio combinado é explicada pela heterogeneidade da doença e por existirem diversas teorias quanto aos seus mecanismos fisiopatológicos, pelo que o uso de um biomarcador único de forma independente não confere valor preditivo suficiente. De facto, o rastreio no primeiro trimestre tem maior sensibilidade para prever o risco de pré-eclâmpsia precoce, enquanto que se coloca a hipótese de que um rastreio alternativo realizado mais tarde na gestação seja mais adequado à previsão da pré-eclâmpsia tardia, dado que as duas formas da doença parecem ter mecanismos fisiopatológicos subjacentes algo distintos. Assim, as propostas de rastreio aqui abordadas focam-se, sobretudo, no primeiro trimestre da gravidez, como forma de prever a forma de PE mais grave.

Marcadores bioquímicos

Tem sido investigado o potencial do uso de diferentes biomarcadores, tanto de forma isolada como em associação, como preditores do risco de desenvolver pré-eclâmpsia.

A descoberta de marcadores derivados do trofoblasto, como o PIGF e VEGF (pró-angiogénicos) e o sFlt-1 (anti-angiogénico), que se encontram alterados no soro materno de grávidas com pré-eclâmpsia e cujas alterações são detetadas até cerca de 5-8 semanas antes do aparecimento dos primeiros sintomas, levou à investigação do seu possível uso como biomarcadores (7, 11).

O **PIGF** é um fator produzido exclusivamente pelas células do trofoblasto, que promove o crescimento e diferenciação vascular da placenta, e que tende a aumentar ao longo da gravidez normal. Contudo, nas mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia, os seus baixos níveis correlacionam-se com um aumento da probabilidade da doença. Por outro lado, o **sFlt-1** atua diminuindo as concentrações de PIGF e VEGF livres em circulação, executando a sua ação anti-angiogénica e dificultando o processo de pseudovascularização. Esta molécula é produzida em grande escala pela placenta, e potenciada por um ambiente hipóxico, o qual caracteriza o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, além de que também os fatores genéticos influenciam a expressão desta molécula. Em suma, na pré-eclâmpsia parece haver um desequilíbrio dos fatores

angiogénicos, que leva a um aumento do ratio sFlt-1/PlGF; porém, a sensibilidade e especificidade destes parâmetros é ainda baixa para se justificar o seu uso rotineiro.

Outros marcadores foram propostos como sendo capazes de prever a pré-eclâmpsia precoce, nomeadamente os níveis séricos baixos de **PAPP-A** (4). Esta é uma proteína produzida pelas células trofoblásticas, com funções de angiogénese, cujos níveis se encontram diminuídos na presença de pré-eclâmpsia (12).

A proteína placentária-13 (**PP-13**), quando diminuída, pode também ajudar a identificar as doentes com risco de desenvolver a doença, sendo que os seus valores podem ser medidos no sangue materno desde as 5-7 semanas de gestação (12). Segundo Odibo et al., a sua medição permite identificar 49% de todos os casos de PE e 79% dos casos de PE-precoce (4). O mesmo autor, porém, não conseguiu demonstrar melhor eficácia no rastreio quando os dois biomarcadores (PP-13 e PAPP-A) eram usados em associação. Ainda assim, têm sido estudadas associações de diferentes biomarcadores, juntamente com o recurso a parâmetros biofísicos e à história clínica da mãe, que elevam a performance destes testes de rastreio.

DNA livre fetal

Apesar de muitos destes marcadores estarem, efetivamente, alterados precocemente, individualmente não apresentam grande valor preditivo. Além disso, tanto a sua sensibilidade como especificidade são mais elevados no final do segundo trimestre, o que impossibilita a intervenção precoce. Assim, explorou-se a possibilidade de usar o DNA livre fetal (de origem placentária) como meio de identificação precoce do risco de desenvolver PE.

O DNA livre fetal (cffDNA) está presente no sangue materno a partir das 5-7 semanas de idade gestacional, e aumenta ao longo da gestação normal, para depois diminuir e desaparecer até 2h após o parto. De facto, este é um teste não-invasivo que não apresenta risco para a grávida, e o seu uso no rastreio de anomalias cromossómicas (em particular da trissomia 21), a partir da 9ª semana de IG, apresenta bons resultados.

O estudo deste marcador revelou um aumento dos níveis de cffDNA, entre as 11-14 semanas de IG, no sangue de grávidas que viriam a desenvolver PE-precoce (4, 13). Ademais, o mesmo se correlacionou positivamente com resultados anormais da fluxometria das artérias uterinas destas doentes, reforçando a associação destes marcadores com a disfunção hipóxica da placenta (4).

Recorrendo a um estudo prospetivo com uma amostra de 1011 grávidas, em que 30 desenvolveram a forma grave da doença, constatou-se uma correlação positiva entre

o valor de DNA livre fetal e a PE-precoce, com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 85% (4).

Por outro lado, os resultados obtidos por Rafaeli-Yehudai T. et al., apesar de corroborarem o aumento de DNA livre total em circulação em grávidas com pré-eclâmpsia, estes não confirmam que o mesmo derive do aumento da fração fetal (13), mas apostam antes como sendo uma consequência da inflamação sistêmica observada no sistema materno.

Pressão arterial média

Sabendo que a PE é definida como hipertensão arterial *de novo* que surge após as 20 semanas de idade gestacional, entende-se que a medição da pressão arterial seja um método de avaliação precoce do risco de desenvolver a doença. Contudo, estudos revelaram que a avaliação de pressão arterial média, em vez da pressão arterial sistólica ou diastólica apenas, apresentava melhor performance na determinação do risco específico.

De facto, um estudo feito em 2008 concluiu que, para mulheres de baixo risco, a medição da PAM reportava um melhor valor preditivo do que a medição independente da pressão arterial sistólica ou diastólica (12). Para as mulheres consideradas de alto risco, a melhor performance era obtida pela medição da pressão arterial média em dois momentos - às 11-13 semanas, e novamente às 20-24 semanas (12).

Fluxometria das artérias uterinas

A avaliação do fluxo sanguíneo das artérias uterinas permite detetar padrões anormais que nos fazem levantar a suspeita de pré-eclâmpsia. Dos índices de Doppler propostos – índice de pulsatilidade, índice de resistência e ratio pressão sistólica/diastólica – o índice de pulsatilidade é o mais utilizado (14), sobretudo por ser um valor mais estável e por considerar, na sua determinação, o valor médio das velocidades máximas. Pelo contrário, o índice de resistência é determinado com base em duas velocidades máximas obtidas, e não num valor médio.

O aumento da pulsatilidade destas artérias ou a presença da incisura protodiastólica além das 24 semanas de gestação podem refletir a deficiente remodelação das artérias espiraladas e consequente disfunção endotelial materna, e indicam a necessidade de melhor investigação da grávida.

Apesar de ter sido estudado o seu uso tanto no primeiro como no segundo trimestre da gravidez, para o rastreio da forma grave e precoce da pré-eclâmpsia, a fluxometria apenas é relevante na identificação de doentes de alto risco quando usada

no primeiro trimestre (4), de forma a permitir a intervenção atempada nesta forma da doença.

A identificação, no primeiro trimestre da gravidez (entre 11-0 e 13+6 semanas de IG), de um índice de pulsatilidade médio das artérias uterinas superior ao esperado (cerca de 2,35) permite detetar 47,8% dos casos de PE-precoce e 26% de todos os casos de PE. (14). De notar, contudo, que o PI pode ser influenciado por fatores maternos como o IMC e etnia, pelo que se deve optar pelo uso deste exame inserido num modelo multiparamétrico de rastreio. Ainda, dado que a ecografia realizada na maioria dos estudos publicados foi a ecografia transabdominal, este deve ser preferida à transvaginal.

Modelos propostos

A primeira proposta de um modelo assente numa abordagem multiparamétrica incluiu características maternas (idade, IMC, raça e história obstétrica) e a fluxometria das artérias uterinas, numa amostra de mais de 32.000 mulheres consideradas de baixo risco. Este modelo conseguiu uma taxa de deteção de 69,4% para a PE-precoce. Mais tarde, em 2009, surgiram outros modelos, que combinavam características maternas, pressão arterial média (PAM), fluxometria das artérias uterinas e biomarcadores, com sensibilidades para a PE-precoce de 93,1%, bastante superior ao modelo anteriormente mencionado. Um terceiro modelo juntou fatores maternos, IMC, pressão arterial e fluxometria, tendo sido obtido uma taxa de deteção de 62,5% com uma especificidade de 95,5% (4). Crovetto et al. desenvolveu um outro modelo com base nas características maternas, parâmetros biofísicos (PAM e fluxometria) e fatores angiogénicos (PIGF e sFlt-1), que aplicou a uma população de mais de 9000 mulheres de baixo risco, obtendo taxas de deteção de 87,7% (FP 5%) e de 91,2% (FP 10%). Em 2018, um estudo prospetivo realizado num cohort de 4652 mulheres grávidas, nulíparas, recorrendo à avaliação do PIGF entre as 11+0 e as 13+6 semanas de IG, juntamente com a avaliação das características maternas, foi capaz de detetar 55% das grávidas que desenvolveram PE-precoce, para uma taxa de falsos positivos de 10% (15).

Contudo, a grande limitação destes modelos com diferentes combinações de marcadores e fatores maternos é a ausência, em muitos deles, de validação interna e/ou externa, ainda que estudos feitos em diferentes populações tenham apresentado resultados semelhantes. Ainda assim, e por esta razão, a aplicação destes modelos em populações diferentes das usada na criação do modelo resultaria em taxas de deteção não fidedignas (2).

O estudo SPREE (*screening program for pre-eclampsia*) foi realizado no Reino Unido com o intuito de avaliar a performance de um modelo de rastreio combinado do

primeiro trimestre, usando fatores clínicos maternos e biomarcadores, e compará-la com a performance associada ao rastreio que segue as guidelines NICE. Foram testadas várias combinações de biomarcadores e fatores maternos, mas a conclusão a que se chegou, transversal às varias combinações, foi de que qualquer versão deste rastreio combinado apresentava melhor performance do que o atualmente realizado (16). Para a mesma taxa de falsos positivos (10%), o rastreio combinado usando fatores maternos, marcadores bioquímicos e marcadores biofísicos consegue duplicar a taxa de detecção de PE, comparativamente com o rastreio baseado apenas nos fatores maternos (seguindo as guidelines NICE) (16).

O algoritmo criado pela *Fetal Medicine Foundation (FMF)* parece ser o mais bem aceite atualmente, que demonstrou taxas de detecção semelhantes para diferentes populações (para a mesma taxa de FP). Ele usa os valores da pressão arterial média (PAM) e da fluxometria das artérias uterinas, medidos entre as 11+0 a 13+6 semanas de idade gestacional, que se encontram aumentados em mulheres que desenvolverão PE, em particular PE-precoce. Simultaneamente, o algoritmo recorre também ao uso de biomarcadores, onde são medidos o PIGF e PAPP-A, que se encontram diminuídos no primeiro trimestre. Juntamente com as características maternas, obtém-se uma taxa de detecção de 75% de todos os casos de PE precoce, com uma taxa de falsos positivos (FP) de 9,2% (2). Analisando em paralelo, constatou-se que este modelo tem uma performance bastante superior à de qualquer modelo que utilize apenas marcadores ou bioquímicos ou biofísicos isoladamente. Além disso, apesar do PAPP-A aumentar a performance do algoritmo de rastreio com marcadores biofísicos ou fatores maternos, quando o modelo inclui a medição do PIGF, a inclusão do PAPP-A não apresenta vantagem (17). Na Tabela 3 (16, 17) é possível comparar as taxas de detecção de pré-eclâmpsia precoce para os vários modelos aqui enunciados (para uma taxa de falsos positivos de 10%) (17).

Tabela 3 – Taxas de detecção de PE-precoce

	NICE	ACOG
Fatores maternos	29%	50%
Fatores maternos + PAM + PAPP-A	39%	60%
Fatores maternos + fluxometria + PAM	53%	70%
Fatores maternos + PIGF + PAPP-A	41%	65%
Fatores maternos + PAM + fluxometria + PIGF + PAPP-A	54%	75%

É importante realçar que nem todos os países têm fácil acesso a todos os biomarcadores aqui mencionados. Porém, mesmo a combinação de outros marcadores, como a PAM e/ou a fluxometria das artérias uterinas, com os fatores maternos oferece melhores resultados que a estratificação do risco recorrendo apenas às características maternas. Caso se usem apenas os fatores maternos, PAM e fluxometria, sem recurso a marcadores bioquímicos, consegue-se identificar, ainda assim, 70% dos casos de pré-eclâmpsia precoce, como indicado na Tabela 3, que continua a ser um valor substancialmente superior àquele que o rastreio atual consegue atingir (2).

Contudo, e devido à dificuldade em cumprir todos os princípios de screening enumerados na Tabela 1, ainda não há um algoritmo universal para o uso do rastreio combinado e, por isso, este ainda não é aplicado na prática clínica.

8.2. PREVENÇÃO

Embora existam já protocolos de tratamento da pré-eclâmpsia, que se apoiam na administração de anti-hipertensores após o diagnóstico da doença, eles não fazem mais que controlar o estado de saúde da grávida até que seja viável o parto, naturalmente pré-termo. Contudo, esta estratégia aumenta o risco de complicações associadas à prematuridade, pelo que será de maior valor a tentativa de obter um protocolo de prevenção da doença.

A investigação de formas de profilaxia da pré-eclâmpsia tem sido realizada desde o século XX, nomeadamente acerca do potencial da aspirina na redução do risco da pré-eclâmpsia. Porém, e derivado da heterogeneidade dos mecanismos fisiopatológicos da doença, os resultados obtidos com o recurso ao ácido acetilsalicílico não são 100% consistentes, pelo que foi necessário investigar outros recursos profiláticos.

Nesta secção, irei abordar os métodos profiláticos usados hoje em dia, e potenciais métodos que estão a ser investigados atualmente.

8.2.1. Aspirina

A aspirina é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE) e é o fármaco mais usado mundialmente nos dias de hoje. Dentro dos vários mecanismos de ação, aquele que é mais conhecido é a inibição irreversível da cicloxigenase, com conseqüente diminuição da formação de tromboxano A2 e prostaciclina (1, 18).

Além das suas propriedades analgésicas, antipiréticas e antitrombóticas, foi recentemente demonstrado que baixas doses de aspirina levam a um aumento dos níveis das *aspirin-triggered lipoxins* (ATLs). As ATLs são metabolitos bioativos do ácido araquidónico, com uma potente função antioxidante e imunomoduladora, que se ligam aos mesmos recetores que as lipoxinas endógenas, como a lipoxina A4 (6, 18), inibindo a ativação das células NF- κ B e do TNF- α (1, 18), e impedindo ainda a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS). Esta descoberta motivou maior investigação sobre estas lipoxinas, e foi verificado que ATLs exógenos levam ao aumento dos níveis de IL-10 e óxido nítrico, ao mesmo tempo que diminuem o TNF- α , contribuindo para a reversão do processo inflamatório, como o despoletado na pré-eclâmpsia (6). Além disso, há uma elevação normal dos níveis de lipoxinas A4 no soro materno no primeiro trimestre da gravidez, aliada à expressão aumentada do recetor de ALX (recetor da lipoxina A4) na decídua. Assim, é possível perceber que a toma de aspirina desde o início da gravidez, aliada ao aumento das lipoxinas no sangue materno, pode condicionar o aumento das ATLs, mais potenciando o efeito anti-inflamatório e preventivo do fármaco (6).

As primeiras evidências do potencial uso da aspirina como fármaco eficaz na profilaxia da pré-eclâmpsia surgiram em 1979, quando Crandon e Isherwood (6) reportaram uma associação entre a toma de aspirina durante a gravidez e a diminuição da incidência da PE. Em 1985, Beaufils et al. também afirmou que o uso da aspirina no início da gravidez em doentes de risco elevado levava a uma diminuição do número de casos da doença (6). Visto o seu potencial preventivo da aspirina, vários estudos e meta-análises foram realizados ao longo dos anos.

De facto, a aspirina é utilizada na prevenção da pré-eclâmpsia devido ao seu efeito antiagregante plaquetário e vasodilatador, sendo que está comprovada a ausência de complicações maternas ou fetais associadas ao seu uso (1), tais como morte perinatal, parto pré-termo e feto leve para a idade gestacional (19). Existem, contudo, ainda resultados controversos e que suscitam dúvida, quanto ao momento em que deve ser instituída a terapêutica, a dose e altura do dia em que deve ser administrada, quem beneficia realmente da profilaxia, e ainda dúvidas quanto à forma como a aspirina influencia o aparecimento da doença. É nestes aspetos que a parte seguinte desta revisão se vai focar.

Alvo Terapêutico

Nem todas as grávidas apresentam os mesmos fatores de risco de base de desenvolver a doença, pelo que a administração da aspirina não é preconizada para toda e qualquer doente, apenas se demonstrando relevante nas mulheres de alto risco (20). No que respeita o grupo alvo, o estudo CLASP realizado em 1994 determinou que apenas se justificava o uso da aspirina com fins profiláticos nas mulheres com risco de desenvolver PE precoce grave.

Em 2007, a meta-análise PARIS veio confirmar que a aspirina levava a uma diminuição do risco relativo de desenvolver a doença em mulheres de elevado risco, apresentando um valor mais concreto de uma redução de 10%, assim como das suas complicações graves (20, 21). Apesar da redução parecer ser apenas modesta, é uma diminuição de valorizar, dado que a aspirina é um fármaco de baixo custo e de fácil acesso à população, para além da sua segurança na gravidez estar já também comprovada (19). Estudos que recorreram a grandes amostras demonstraram que a toma de aspirina durante o primeiro trimestre da gestação não está associada a um aumento do risco de anomalias congénitas, descolamento prematuro da placenta ou hemorragia materna de qualquer tipo. Quanto ao terceiro trimestre, também não foi encontrada qualquer associação entre a toma de aspirina e o encerramento prematuro do canal arterial ou hemorragias fetais (22). Com estes dados, a aspirina tem um bom

perfil de segurança, podendo ser administrada ao longo de toda a gravidez, em mulheres em risco de desenvolver pré-eclâmpsia ou outra condição que necessite do uso continuado da aspirina.

Em 2010, uma outra meta-análise realizada por Bujoud et al. evidenciou a diferença na incidência da pré-eclâmpsia em grávidas que iniciaram terapêutica profilática antes das 16 semanas, versus grávidas que não foram medicadas com aspirina. Os resultados não deixaram dúvidas: foi verificada uma prevalência da doença de 9,3% no grupo medicado com aspirina e de 21,3% no grupo não medicado. Contudo, não era ainda evidente que a altura em que a profilaxia era iniciada poderia ter efeitos diferentes na prevalência da doença nas mulheres de alto risco (20).

As recomendações da ACOG em 2013 afirmavam que a aspirina devia ser prescrita a grávidas com história de PE em duas gestações anteriores ou em grávidas com história de PE com necessidade de parto antes das 34 semanas. Porém, a USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) recomendava a aspirina num grupo mais inclusivo, que incluía doentes com HT crónica, diabetes mellitus pré-gestacional, gravidez gemelar, doença renal e doença autoimune, pelo que em 2016 as recomendações da ACOG foram modificadas para abranger também estes grupos populacionais (23). A razão desta alteração baseou-se na redução da morbilidade destas doentes, assim como na redução dos custos associados aos cuidados de saúde.

Um estudo publicado em 2017 reuniu 1776 mulheres identificadas como sendo de alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia, recorrendo a um rastreio combinado. Este foi um estudo randomizado multicêntrico, com dupla ocultação e controlado com placebo, em que foram administradas 150mg de aspirina por dia, à noite, a partir das 11-14 semanas de idade gestacional até às 36 semanas. Neste projeto, concluíram que a doença ocorreu em apenas 1,6% do grupo que foi medicado com aspirina, versus 4,3% no grupo que recebeu placebo (24).

Quando

A evidência na literatura científica aponta para que a prevenção seja iniciada entre as 12 e as 28 semanas de idade gestacional (idealmente antes das 16 semanas) (25), ou seja, antes do final do processo fisiológico de remodelação das arteríolas espiraladas (20), e mantida até ao fim da gravidez.

Porém, existem estudos com resultados contraditórios, como é o caso de uma meta-análise que incluiu 3293 mulheres, que receberam aspirina em baixa dose com início antes das 17 semanas de IG. Neste estudo, não foi evidenciada uma diminuição do risco para a doença (23).

Quanto à altura do dia em que deve ser administrada a aspirina, estudos mais recentes apontam para o final do dia como sendo a altura ideal para a sua administração. Tal é justificado pela influência do ritmo circadiano na produção de tromboxano, sendo maior durante a noite, assim como numa maior clearance do fármaco durante o período diurno (20). Por isso, para otimizar o efeito da aspirina, recomenda-se a administração do fármaco antes de deitar.

Foi ainda verificado que o efeito da aspirina se foca mais na prevenção da pré-eclâmpsia precoce do que na forma tardia, pelo que se coloca a hipótese de que o efeito seja mais preponderante durante o desenvolvimento placentário.

Dose

Após diversos estudos e análises dos seus resultados, verificou-se que o efeito da aspirina na síntese de TxA2 e prostaciclina é dose-dependente: enquanto que 50mg diários de aspirina levaram à diminuição de 95% da produção de TxA2 (sem alterar a produção de prostaciclina – com importantes funções vasodilatadoras e antiagregantes plaquetárias), quando se administraram entre 100 a 300mg diárias constatou-se uma inibição completa da produção de tromboxano A2 e uma inibição parcial da produção de prostaciclina. Estas primeiras conclusões foram obtidas em relação ao papel do AAS em mulheres não-grávidas e homens. Em grávidas, foi obtida uma diminuição de 98% da produção de TxA2 depois do uso diário de 80mg de aspirina durante uma semana (1).

Apesar de algumas associações internacionais terem recomendado uma dose diária de aspirina de 60-80mg, uma dose mínima de 75mg/dia parece ter maior benefício na prevenção da pré-eclâmpsia (6).

Uma das limitações dos estudos até agora publicados, em relação à dose e altura da gestação em que a terapia com aspirina deve ser iniciada, era a ausência de estudos em larga escala. Porém, o estudo ASPRE veio colmatar esta situação, concluindo, uma vez mais, que a redução do risco de PE é mais notória quando a profilaxia é iniciada antes das 16 semanas de gestação e recorrendo a uma dose diária superior a 100mg (26), registando-se uma incidência de PE precoce de 1,6% no grupo medicado com aspirina, em contraste com 4,3% no grupo que recebeu placebo. Além disso, destacou também que, apesar da aspirina ter reduzido o risco de desenvolver pré-eclâmpsia precoce, o mesmo não aconteceu com o risco de desenvolver pré-eclâmpsia tardia (6). Este estudo destacou-se dos anteriores por ter recorrido a uma amostra bastante maior, ser randomizado e multicêntrico, controlado por placebo, e por ter usado um método de rastreio combinado (6).

Adesão à terapêutica

Outra variável que tem sido estudada é a *compliance* ou adesão à terapêutica medicamentosa destas doentes. Um estudo secundário ao ensaio clínico ASPRE visou avaliar a adesão à terapêutica e relacioná-la com a percentagem das doentes que desenvolveu PE. Foi usado um cut-off de 90%, e os resultados obtidos encontram-se na Tabela 4 (27). Enquanto que a presença de história familiar de PE estava associada a maior *compliance* por parte destas grávidas, idade materna <25 anos, origem Afro-Caribenha e Sul Asiática, antecedentes pessoais da doença e hábitos tabágicos relacionavam-se negativamente com esta variável. Contudo, este estudo apresenta algumas limitações, pelo que para serem tiradas melhores conclusões acerca da adesão à terapêutica e da sua influência na prevenção da PE-precoce têm que ser realizados estudos direccionados para este efeito.

Tabela 4 – Influência da *compliance* no efeito preventivo da aspirina

	Adesão à terapêutica com aspirina ou <i>Compliance</i>			
	< 90%		≥ 90%	
	Aspirina	Placebo	Aspirina	Placebo
PE-precoce	3,3%	5,6%	0,9%	3,7%
Nº doentes	8/243	13/234	5/555	22/588

Resumindo, as recomendações atuais da ACOG, publicadas em Julho 2018, são de que a aspirina deve ser administrada em pequenas doses de 81 mg/dia (simplesmente devido à disponibilidade desta dose nos Estados Unidos da América), desde as 12-28 semanas até ao final da gestação (25), e apenas as grávidas que apresentem um elevado risco de desenvolver pré-eclâmpsia beneficiarão desta profilaxia. Esta estratégia permite diminuir a incidência da PE precoce em aproximadamente 70% (26).

8.2.2. Heparina de baixo peso molecular

O mecanismo pelo qual a heparina exerce o seu efeito anticoagulante passa pela sua ligação à antitrombina, potenciando a ação desta enzima. O complexo assim formado inibe fatores da cascata de coagulação como o fator II, IX, X e a trombina.

As heparinas de baixo peso molecular (como a enoxaparina ou a dalteparina) são obtidas a partir da heparina, e têm como vantagens a administração subcutânea e a

baixa afinidade para outras proteínas que não a antitrombina, explicando o efeito dose-resposta previsível e a baixa taxa de efeitos secundários não-hemorragicos. Por estas razões, as HBPMs têm sido cada vez mais utilizadas na prática clínica, em oposição à heparina não fracionada.

Numa gravidez normal, pela altura da implantação há um aumento da expressão do fator tecidual (ou fator III), especialmente pela placenta e pela decídua (28). Este leva à formação da trombina, que por sua vez inativa o ativador do plasminogénio tecidual (t-PA), diminuindo a fibrinólise. Estas alterações, porém, apesar de fisiológicas na gravidez, colocam a mulher grávida num constante estado de hipercoagulabilidade desde o primeiro trimestre, aumentando o risco de pré-eclâmpsia (e outras complicações) em doentes que já apresentem um perfil de risco de base.

Uma meta-análise realizada por Roberge et al. (29) concluiu que, a adição de HBPM à aspirina (75-100mg/dia), como método profilático, com início antes das 16 semanas de idade gestacional, tem melhores resultados na redução do risco de pré-eclâmpsia do que o uso isolado de aspirina, em doentes com história prévia da doença. Frisam também que esta redução de risco se aplica apenas à pré-eclâmpsia precoce, não sendo útil na prevenção da pré-eclâmpsia tardia. Por outro lado, o uso de HBPM sem recurso à aspirina não apresenta redução do risco de pré-eclâmpsia. Contudo, dado que esta meta-análise estudo incluiu apenas 8 estudos, a sua sensibilidade não é muito elevada.

Em contrapartida, Haddad et al. (30) compararam a redução de risco de desenvolver a doença (em doentes já com história de PE precoce numa gestação anterior), entre mulheres submetidas à toma de aspirina isoladamente, versus doentes que tomaram aspirina e enoxaparina, com início da terapêutica antes das 14 semanas de idade gestacional. A conclusão a que chegaram foi de que a associação dos dois fármacos não melhorava de forma considerável o resultado.

Um estudo realizado por Lecarpentier et al. em 2018 (31) doseou, mensalmente, fatores angiogénicos circulantes – sFlt-1, PlGF e sEng – de dois grupos, ambos constituídos por doentes com história prévia de pré-eclâmpsia precoce (<34 semanas) e já medicadas com aspirina. Além da aspirina, um grupo recebeu placebo, enquanto que o outro recebeu HBPM (enoxaparina) (30). As conclusões obtidas foram de que o uso da HBPM juntamente com a aspirina, com início antes das 14 semanas, não tem impacto significativo nos níveis de fatores angiogénicos circulantes maternos, independentemente da idade gestacional.

Com estes resultados contraditórios, não se recomenda, de momento, a utilização da heparina como prevenção da pré-eclâmpsia, independentemente do seu uso isolado ou associado à aspirina (31).

A investigação do potencial uso de outros anticoagulantes na prevenção da pré-eclâmpsia deve ter em atenção que os antagonistas da vitamina K e os novos anticoagulantes orais atravessam a barreira placentária, pelo que se recomenda que a investigação incida apenas na heparina (isolada ou em associação com a aspirina - já recomendada e com bom perfil de segurança na gravidez) (28).

8.2.3. Suplementação com Cálcio

A relação dos níveis de cálcio com patologias hipertensivas na gravidez havia sido já reportada em 1980, tendo sido identificada uma relação inversa entre o aporte de cálcio e a ocorrência destas patologias (4). Além disso, também se verificou que estas patologias tinham maior incidência em países subdesenvolvidos, onde a dieta destas doentes apresentava deficiência de cálcio. Por estas razões, é já recomendada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a suplementação com cálcio (1,5-2g/dia) a partir da segunda metade da gestação, com o intuito de reduzir as complicações da pré-eclâmpsia, em particular a Eclâmpsia, mas apenas em grávidas com dietas pobres neste micronutriente (<600mg/dia) (4, 32).

Apesar de já indicada esta suplementação na segunda metade da gravidez, foi posta a hipótese da suplementação com cálcio num estadio mais precoce, com o propósito de prevenir os eventos que dão origem à pré-eclâmpsia.

Uma revisão publicada em 2017 analisou os efeitos do cálcio, vitamina D, e uma combinação de cálcio com vitamina D na prevenção da pré-eclâmpsia, versus o uso de um placebo. As conclusões retiradas indicam uma diminuição do risco de 46%, 53% e 50%, respetivamente, embora não tenham especificado a variante da pré-eclâmpsia estudada. Concluíram ainda que este efeito era mais evidente em países subdesenvolvidos, em grávidas de risco, e quando os suplementos eram administrados durante um período igual ou inferior a 18 semanas (33). Este estudo relatou também um melhor efeito preventivo com o uso da vitamina D, do que com o cálcio. Porém, a evidência científica existente acerca do uso da vitamina D na prevenção da pré-eclâmpsia é ainda escassa.

Foram reportados alguns efeitos adversos associados à suplementação com cálcio, como risco aumentado de enfarte do miocárdio, desmineralização óssea pós-parto e um estudo objetivou ainda risco acrescido de síndrome de HELLP.

Com base nestes riscos, e dado terem sido utilizadas amostras bastante pequenas, estes estudos não oferecem evidência suficiente do uso benéfico dos suplementos de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia precoce (32).

8.2.4. Didrogesterona

A progesterona é a hormona esteróide endógena com maior implicação na gravidez, já que é produzida em larga escala pela placenta e é responsável pela criação de condições endometriais favoráveis à implantação do blastocisto, contribuindo também para que a gestação seja levada a termo sem intercorrências. Além da sua importante função na gravidez como hormona esteróide, a progesterona é também uma antagonista mineralocorticóide. Inibindo a ação da aldosterona, a progesterona promove a natriurese e reduz o volume de líquido extracelular. Assim, promove a diminuição da pressão arterial, juntamente com a diminuição do volume de água no espaço intersticial, reduzindo o edema – ambas as alterações demonstram o potencial efeito que o uso da progesterona poderá ter na prevenção da pré-eclâmpsia.

A didrogesterona é uma progestina (progestogénio sintético), que interage com os recetores da progesterona, exercendo um efeito análogo à mesma. As suas aplicações mais comuns encontram-se associadas à terapia hormonal de substituição, a doentes com história de abortos de repetição e nos casos de fertilização *in vitro*.

São ainda poucos os estudos disponíveis que atestem a eficácia desta progestina na prevenção da pré-eclâmpsia, mas parece haver algum benefício associado ao seu uso.

Em 2014 a didrogesterona foi usada com sucesso pela primeira vez nesta área, em mulheres asiáticas primigestas que recorreram a técnicas de reprodução medicamente assistida. Neste estudo prospetivo randomizado, após a administração diária de 30mg (em 3 doses de 10mg) deste fármaco no primeiro trimestre da gravidez, até às 16 semanas de idade gestacional, Zainul et al. (34) verificaram que, no grupo controlo, a hipertensão surgiu em 12,9% das mulheres, enquanto que no grupo medicado apenas surgiu em 1,7% (2 mulheres de 17). Estas 2 doentes tinham antecedentes familiares de hipertensão arterial e tinham um IMC>35, ambos fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Assim, caso estas duas doentes não tivessem sido incluídas no estudo, a percentagem de doentes medicadas com didrogesterona que teria desenvolvido pré-eclâmpsia seria de zero (35).

Em 2016, Tskhay et al. (36) reportam mais um caso de sucesso. A doente, uma mulher grávida pela segunda vez, depois de uma primeira gravidez complicada com pré-eclâmpsia e parto pré-termo às 30 semanas de idade gestacional, foi medicada com 30mg/dia de didrogesterona. A terapêutica teve início na 6ª semana da gestação, e

prolongou-se até à 37^a semana. Nesta segunda gestação não foi observada tensão arterial superior a 120-130 mmHg/70-80 mmHg, edema ou proteinúria. Após o parto, foi também analisada a placenta, onde não foram encontradas alterações distróficas ou reações de adaptação, que tinham estado presentes na placenta da primeira gravidez.

No mesmo ano, um estudo retrospectivo realizado na Malásia analisou 1140 doentes que tinham recorrido a técnicas de reprodução medicamente assistida. 570 doentes tinham recebido didrogesterona nas primeiras semanas da gravidez (até às 14-16 semanas), e as restantes não receberam este suplemento. Os autores concluíram que no grupo controlo houve uma taxa de PE de 14,2%, enquanto que no grupo em estudo apenas 8,4% das doentes desenvolveram a doença (37).

Apesar destes primeiros resultados promissores, é necessária a realização de mais estudos e meta-análises, antes de se poder recomendar o uso da progesterona como meio preventivo da pré-eclâmpsia.

8.2.5. Pravastatina

As estatinas são dos medicamentos mais usados em todo o mundo, especialmente na área da Cardiologia. Além do seu efeito hipocolesterolémico, as estatinas são dotadas de efeitos pleiotrópicos de grande interesse (Figura 1): estimulam a correção do desequilíbrios angiogénicos e a regeneração do endotélio vascular

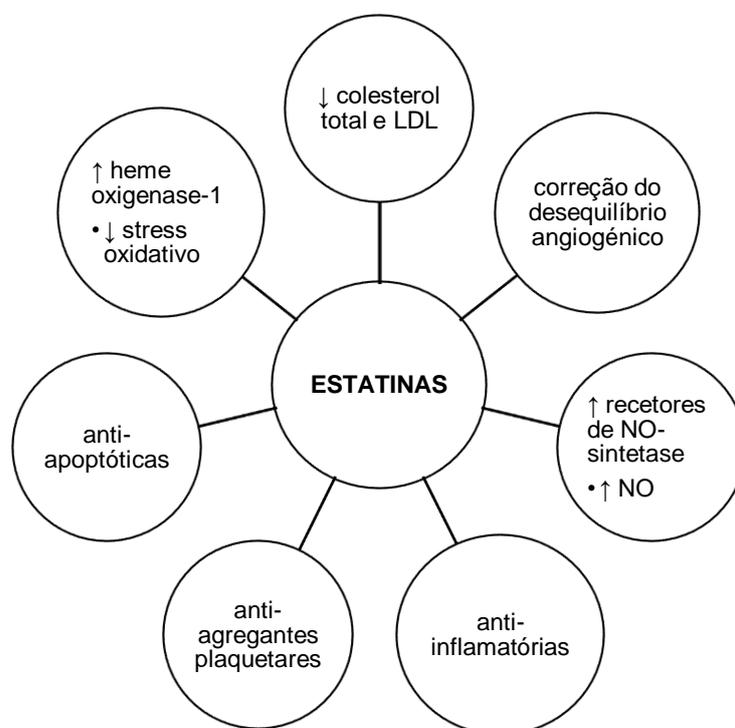


Fig. 1 - Efeitos pleiotrópicos das estatinas

lesado; são capazes de aumentar o número de recetores da óxido nítrico sintetase, uma enzima responsável por converter a L-arginina em óxido nítrico, um potente vasodilatador e antitrombótico; têm propriedades anti-inflamatórias e antiagregantes plaquetares; aumentam a expressão da heme oxigenase-1, reduzindo o stress oxidativo, entre outros (5, 38).

Analisando estes efeitos e cruzando-os com os possíveis mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia, encontramos eventual potencial no seu uso como prevenção desta doença. Os estudos têm-se debruçado sobre a pravastatina por ser bastante hidrofílica, e por ter um tempo de semivida curto, o que limita a sua passagem para o feto através da placenta, reduzindo a exposição fetal. Tem ainda a vantagem de ser eliminada por duas vias, hepática e renal, apresentando menos riscos nas doentes com insuficiência hepática e/ou renal (38).

Um estudo a decorrer desde 2012 está a avaliar o efeito da toma de 10mg diários de pravastatina, com início antes das 16 semanas de idade gestacional, em mulheres de alto-risco de desenvolver a doença. Em comparação com o grupo placebo, houve uma diminuição da incidência de pré-eclâmpsia, ainda que pouco significativa, e verificou-se também uma redução dos níveis maternos de colesterol sem haver redução dos níveis de colesterol fetais (5). Verificaram também que os níveis de PIGF tinham aumentado e que os de sFlt-1 e sEng (anti-angiogénicos) tinham diminuído, no grupo exposto a pravastatina. Porém, estes resultados ainda não são finais e devemos esperar pelo fim do estudo para tirar conclusões mais acertadas.

Um ensaio clínico cujos resultados foram publicados em 2016, visou determinar a segurança e farmacocinética da pravastatina quando administrada a grávidas de elevado risco. Apesar de preliminares, os resultados não demonstraram risco acrescido do seu uso, para uma dose diária de 10mg iniciada no segundo trimestre da gravidez, neste grupo populacional (39). Verificaram também, tal como descrito acima, que apesar de haver redução dos níveis de colesterol materno totais e de LDL, o mesmo não aconteceu a nível fetal. Além disso, foi observada uma melhoria do perfil angiogénico materno, com redução dos níveis de sFlt-1 e sEng, e aumento dos níveis de PIGF (39), embora estes não fossem os objetivos principais deste ensaio.

Em 2016 foi relatado o primeiro uso bem sucedido da pravastatina na reversão de um desequilíbrio de fatores angiogénicos e anti-angiogénicos, suscitando maior evidência do potencial uso deste fármaco na prevenção da pré-eclâmpsia (5).

Foram reportados outros casos do uso bem-sucedido de pravastatina. A administração, em conjunto, de 20mg de pravastatina 1i.d., 0,4mg de enoxaparina 2i.d. e 100mg de aspirina 1i.d., às 23 semanas de idade gestacional de uma doente com síndrome anti-fosfolipídico e pré-eclâmpsia, resultou numa diminuição da pressão

arterial, e contribuiu para melhorar a proteinúria e as alterações patológicas das artérias uterinas detetadas por eco-doppler (40).

Contudo, e apesar dos estudos e meta-análises mais recentes apontarem para que as estatinas não apresentem teratogenicidade, a falta de dados consistentes e de estudos controlados leva a que as estatinas sejam, para já, contraindicadas na gravidez (38). Não obstante a pleiotropia das estatinas e, em específico, da pravastatina, e dos primeiros indícios promissores do seu uso na pré-eclâmpsia, é ainda necessária a realização de estudos com maiores amostras, e que avaliem a eficácia, segurança e melhor dose a usar nestas doentes.

9. CONCLUSÃO

O rastreio da pré-eclâmpsia entre as 11+0 e as 13+6 semanas de IG, usando características maternas e biomarcadores, associa-se a uma taxa de detecção da doença mais elevada, com baixa taxa de falsos positivos, sendo que a sua performance é mais elevada para o rastreio da PE-precoce do que da PE-tardia. O algoritmo criado pela FMF parece ser o que reúne melhor capacidade de detecção do risco (75% para a PE-precoce), recorrendo aos fatores maternos, PAM, fluxometria das artérias uterinas, PIGF e PAPP-A. Contudo, e apesar dos avanços recentes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia, não existe, para já, um teste de rastreio útil na prática clínica que tenha sido validado externamente.

No que toca à prevenção, a aspirina é, de momento, o único fármaco seguro e com eficácia comprovada, capaz de reduzir a incidência da forma precoce da pré-eclâmpsia em 70%, quando administrada a grávidas de alto risco, numa dose superior a 100mg/dia, ao deitar, a partir das 12 semanas de IG.

O uso da heparina de baixo peso molecular apresentou resultados contraditórios em diferentes estudos, quer tenha sido usada de forma isolada como em associação à aspirina, pelo que não se recomenda o seu uso para a prevenção da doença. Como a heparina, também o estudo da administração de suplementos de cálcio na primeira metade da gravidez não demonstrou resultados concordantes, pelo que apenas se recomenda o seu uso na segunda metade da gravidez, em grávidas com baixa ingestão de cálcio, e com o intuito de reduzir a morbilidade associada à pré-eclâmpsia.

A progesterona e a pravastatina, apesar de apresentarem resultados promissores na redução dos casos de pré-eclâmpsia, carecem ainda de mais estudos antes de poder ser implementado o seu uso na prática clínica.

10. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, um agradecimento especial à orientadora deste trabalho, a Doutora Helena Gonçalves, por toda a ajuda e disponibilidade ao longo do último ano. As suas palavras de incentivo, os seus conselhos e a sua crítica oportuna foram, sem dúvida, imprescindíveis para a realização e sucesso deste trabalho.

Ao co-orientador, o Professor Doutor José Joaquim Sousa Barros agradeço a confiança que em mim depositou e por me ter permitido realizar este trabalho científico na área da Obstetrícia, que tanto interesse me desperta.

Um agradecimento especial aos meus pais, irmão e avó pelo vosso exemplo e pelo apoio constante, e por me incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos. Obrigada ainda aos meus amigos pelo companheirismo e pelo incentivo que manifestaram, principalmente em momentos de maiores dificuldades.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shanmugalingam R, Hennessy A, Makris A. Aspirin in the prevention of preeclampsia: the conundrum of how, who and when. *J Hum Hypertens*. 2018.
2. Rolnik DL, O'Gorman N, Roberge S, Bujold E, Hyett J, Uzan S, et al. Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with aspirin: time for clinical implementation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):551-6.
3. Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacos E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):188-93.
4. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):280-94.
5. Gajzlerska-Majewska W, Bomba-Opon DA, Wielgos M. Is pravastatin a milestone in the prevention and treatment of preeclampsia? *J Perinat Med*. 2018;46(8):825-31.
6. Kosinski P, Sarzynska-Nowacka U, Fiolna M, Wielgos M. The practical use of acetylsalicylic acid in the era of the ASPRE trial. Update and literature review. *Ginekol Pol*. 2018;89(2):107-11.
7. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999-1011.
8. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014;9(12):e113715.
9. Wilson JM. Principles of screening for disease. *Proc R Soc Med*. 1971;64(12):1255-6.
10. Kane SC. First trimester screening for pre-eclampsia. *Obstet Med*. 2016;9(3):106-12.
11. Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S9.e1, S9-11.
12. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17952-74.
13. Rafaeli-Yehudai T, Imterat M, Douvdevani A, Tirosh D, Benshalom-Tirosh N, Mastrolia SA, et al. Maternal total cell-free DNA in preeclampsia and fetal growth restriction: Evidence of differences in maternal response to abnormal implantation. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200360.
14. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):7-22.

15. Boutin A, Demers S, Gasse C, Giguere Y, Tetu A, Laforest G, et al. First-Trimester Placental Growth Factor for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2018;1-7.
16. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):743-50.
17. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.e1-.e12.
18. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol*. 2017;8:261.
19. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121-8.e2.
20. Campos A. [The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art]. *Acta Med Port*. 2015;28(4):517-24.
21. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
22. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ Open*. 2016;6(6):e011801.
23. Marrs CC, Costantine MM. Should We Add Pravastatin to Aspirin for Preeclampsia Prevention in High-risk Women? *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):161-8.
24. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22.
25. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44-e52.
26. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-93.e1.

27. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):685.e1-.e5.
28. Greer IA, Brenner B, Gris JC. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol.* 2014;165(5):585-99.
29. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of preeclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(5):548-53.
30. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-63.
31. Lecarpentier E, Gris JC, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Touboul C, Thadhani R, et al. Angiogenic Factor Profiles in Pregnant Women With a History of Early-Onset Severe Preeclampsia Receiving Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):63-9.
32. Hofmeyr GJ, Manyame S. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, or food fortification with calcium, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:Cd011192.
33. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(10).
34. Schindler AE. Present and future aspects of dydrogesterone in prevention or treatment of pregnancy disorders: an outlook. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(2):49-53.
35. Zainul Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Luqman M, Zolkeplai MF, Rangkutty HS, et al. A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(3):217-20.
36. Tskhay VB, Kovtun NM, Schindler AE. Successful prevention of preeclampsia in a high-risk pregnancy using progestogen dydrogesterone: a clinical case. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(3):85-8.
37. Ali AB, Ahmad MF, Kwang NB, Shan LP, Shafie NM, Omar MH. Dydrogesterone support following assisted reproductive technique (ART) reduces the risk of pre-eclampsia. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(3):93-6.
38. Zeybek B, Costantine M, Kilic GS, Borahay MA. Therapeutic Roles of Statins in Gynecology and Obstetrics: The Current Evidence. *Reprod Sci.* 2018;25(6):802-17.

39. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):720.e1-.e17.
40. Katsi V, Georgountzos G, Kallistratos MS, Zerdes I, Makris T, Manolis AJ, et al. The Role of Statins in Prevention of Preeclampsia: A Promise for the Future? *Front Pharmacol.* 2017;8:247.