

# Biomarcadores utilizados na predição de pré-eclâmpsia

## *Biomarkers used in predicting pre- eclâmpsia*

Hellen Cássia dos Santos Gomes<sup>1</sup>, Antônio Carlos Vieira Cabral<sup>2</sup>, Patrícia Gonçalves Teixeira<sup>3</sup>

### RESUMO

Pré-eclâmpsia (PE) representa uma das síndromes hipertensivas na gravidez e abrange uma das intercorrências mais habituais e graves do ciclo grávido-puerperal. Apesar de intensas pesquisas e do acelerado progresso do conhecimento, sua etiologia ainda é desconhecida. Atualmente, a busca de um biomarcador para a predição, o rastreamento e o acompanhamento mais efetivo e precoce da doença seria clinicamente valioso. Diante disso, um bom preditor de pré-eclâmpsia pode auxiliar na prevenção das formas mais graves da doença e assim diminuir os riscos maternos e fetais. Este artigo aponta que alguns desses biomarcadores são utilizados na rotina clínica, mas outros ainda não apresentam evidências científicas que suportem seu uso clínico.

**Palavras-chave:** biomarcador, hipertensão, gestantes, pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia/prevenção & controle

### ABSTRACT

Preeclampsia (PE) represent one of hypertensive disorders in pregnancy and involve one of the most common and serious complications of pregnancy and puerperium. Although intensive research and accelerated progress of knowledge, its etiology is still unknown. Nowadays, the search for a biomarker for the prediction, screening and more effective and early monitoring of the disease would be clinically valuable. About this, one good predictor of preeclampsia can provide better health care and increased monitoring during prenatal care, and to prevent progression to more severe forms of the disease and reduce maternal and fetal risks. This article points out some of these biomarkers are used in clinical routine, but others still do not show scientific evidence that supports their clinical use

**Keywords:** biomarker, hypertension, pregnant, pre-eclampsia, prevention & control

<sup>1</sup> Mestre em Ecologia.

Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG - Brasil (Bióloga).

<sup>2</sup> Pos Doctoral. Fellow- University of California.SF (Médico. Professor Colaborador do Programa de Pós Graduação em Saúde da Mulher).

<sup>3</sup> Médica. Doutora em Saúde da Mulher. Universidade Federal de Minas Gerais-UFGM. Belo Horizonte, MG - Brasil (Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFGM).

### Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais (UFGM)- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Belo Horizonte, MG - Brasil

### \* Autor Correspondente:

Hellen Cássia dos Santos Gomes  
E-mail: hellenufff@hotmail.com

Recebido em: 13/03/2016.

Aprovado em: 10/01/2019.

## INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome com prevalência de 2% a 8% das gestações, sendo caracterizada por uma desordem multifuncional de etiologia ainda desconhecida,<sup>1</sup> embora estudada desde a idade antiga. Embora a prevenção primária do surgimento da doença não seja possível em decorrência do desconhecimento etiológico, é perfeitamente factível promover a redução de suas formas graves (prevenção terciária), principalmente a ocorrência das convulsões e falência de órgãos alvo (insuficiência renal e hepática) resultando em melhorias nos resultados maternos e neonatais.<sup>2,3</sup>

O diagnóstico baseia-se na elevação da pressão arterial atingindo níveis  $\geq 140/90$  mmHg, com presença de proteinúria de 24 horas  $\geq 300$  mg, após a 20ª semana de gestação.<sup>1</sup> No entanto, a PE pode se manifestar com formas e gravidades variadas. Dentre as complicações maternas graves, estão a falência renal, a síndrome HELLP (hemólise, alterações de enzimas hepáticas e trombocitopenia, edema pulmonar, infarto e morte).<sup>4</sup> As complicações perinatais são a prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, epóxi e morte.<sup>2-5</sup> Existe ainda a suspeita das mulheres que apresentam pré-eclâmpsia em suas gestações desenvolvam a longo prazo o risco aumentado de doenças como diabetes, doença cardiovascular e metabólica.<sup>1-5</sup>

A pré-eclâmpsia é uma das síndromes hipertensivas na gravidez, que, em conjunto, acomete 5% a 10% das gestantes, sendo a principal causa de morte materna nos países desenvolvidos e no Brasil.<sup>1,2</sup> A pré-eclâmpsia pode ser dividida quanto ao momento do seu aparecimento em precoce e tardia, havendo predomínio dos casos após 34 semanas de gravidez, classificada como forma tardia.<sup>3</sup>

A fisiopatologia estabelecida a respeito da pré-eclâmpsia mostra um acometimento materno multissistêmico, com ativação da cascata inflamatória e da coagulação; com liberação de agentes vasopressores, alterações atribuídas ao intenso processo de lesão endotelial sistêmica. Acredita-se que as bases destes achados fisiopatológicos sejam múltiplos fatores placentários, apontados como indutores dessa disfunção vascular, estabelecendo definitivamente que a presença do tecido placentário é crucial para a ocorrência da doença.<sup>5</sup>

Baseado nos conhecimentos fisiopatológicos citados, verificamos que pesquisas com o uso de biomarcadores para rastreamento do risco do desenvolvimento da pré-eclâmpsia tornam-se cada vez mais frequentes e necessárias.

Clinicamente valioso, o teste de predição pode identificar grávidas com aumento de risco para desenvolver a doença e assim necessitam de maior monitorização durante o pré-natal prevenindo a evolução para formas mais graves da doença. O critério para se considerar um método como bom preditor de PE consiste nas seguintes características: simplicidade, inocuidade, minimamente invasivo, rápido, precoce, reprodutível, com *likelihood* positivo  $>15$  e *likelihood* negativo  $<0,1$ .<sup>6</sup> Esta revisão, portanto, tem como objetivo fornecer uma síntese dos principais biomarcadores descritos na literatura, suas características e achados importantes dentro do contexto da doença.

## MÉTODO

Essa breve revisão foi elaborada a partir de algumas indagações que buscaram melhorar a compreensão de quais são os principais biomarcadores na modernidade e pontuar

importantes estudos que os utilizaram para diagnóstico e prognóstico em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia.

Foi pontuada de forma sucinta uma pesquisa bibliográfica, tendo como base de dados o PubMed MEDLINE e periódicos CAPES, que possibilitaram a busca de artigos originais e revisões sobre biomarcadores utilizados em gestantes portadoras de PE. E realizada associação entre os seguintes termos: gestação, pré-eclâmpsia, marcadores bioquímicos, predição.

Ressalta-se que foram considerados também livros-textos que contemplem o assunto dos biomarcadores relacionados à predição da pré-eclâmpsia. Em ambas as publicações literárias fizeram parte artigos e livros-textos publicados em português e inglês. Percebendo que existe um pool de estudos destinados a identificar marcador bioquímico ideal, e que há diferenças nas populações estudadas, nas metodologias e na interpretação dos resultados, torna-se difícil realizar uma análise sistemática de todos os marcadores. E, devido a isso, os autores resumiram a alguns marcadores mais relevantes e relacionados à disfunção endócrina feto-placentária e endotelial; alguns desses marcadores estão amplamente estudados e têm demonstrado resultados promissores na detecção precoce da PE.

A seleção dos artigos baseou-se na avaliação dos títulos, resumos e o artigo na íntegra, objetivando a inclusão de trabalhos importantes. Foram excluídos os trabalhos cujo conteúdo dos resumos e dos artigos na íntegra tinha descrição insuficiente sobre marcadores bioquímicos e sua metodologia. Foram obtidos, inicialmente, 126 artigos, sendo 15 excluídos por serem trabalhos publicados como artigos curtos ou pôsteres e que apresentaram avaliações sem apresentar metodologia laboratorial utilizada.

### INIBINA A

Inibinas são glicoproteínas diméricas da família do fator de crescimento TGF- $\beta$ , produzidas em vários tecidos e órgãos. As inibinas A e B são formadas por subunidade  $\beta$  e uma subunidade  $\alpha$ . Quando combinados, podem ser do tipo  $\beta A$  (característico na inibina A) ou  $\beta B$  (característico na inibina B).<sup>7</sup> Estudos recentes revelam que a origem de inibina A está relacionada com a unidade feto-placentária,<sup>8</sup> portanto, de grande potencial nos estudos em obstetrícia. Inibina A está vinculada às doenças de disfunções placentárias, como PE, abortamento precoce e ainda algumas cromossomopatias, como a síndrome de Down.<sup>9</sup>

Há evidências científicas de que os níveis séricos de inibina A estão mais altos em grávidas com PE do que em gestantes normotensas. Também, existem correlações dos níveis séricos da inibina A com a gravidade da pré-eclâmpsia.<sup>8</sup> Dados extraídos do trabalho de Shen *et al.*<sup>10</sup> mostram que há presença de inibina A no soro materno e extrato de placenta nas gestantes com PE. Para esses autores, seus achados corroboram para que essa proteína possa ser um biomarcador útil no diagnóstico de PE.

### ALFAFETOPROTEÍNA

A alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína de peso molecular de aproximadamente 70000 daltons. É sintetizada pelo saco vitelínico, pelo trato gastrointestinal e principalmente pelo fígado, sendo a principal proteína sérica no embrião-feto. Pequenas quantidades podem ser produzidas pelos rins do feto e placenta.<sup>11</sup> Alfafetoproteína é utilizada como uma ferramenta de pesquisa e triagem para alterações

de defeitos do tubo neural. Estudos documentaram níveis elevados de alfafetoproteína em gestantes e esses foram correlacionados com o aumento do risco das grávidas desenvolverem pré-eclâmpsia,<sup>12</sup> enquanto outros estudos encontraram resultados divergentes.<sup>13</sup> Conclui-se a moderada sensibilidade que limita a sua utilidade clínica.<sup>12</sup>

### ATIVINA A

Ativinas são membros da superfamília do fator de crescimento-beta (*Transforming growth factor beta* - TGF- $\beta$ ), formada por mais de 40 proteínas. Ativina A é a variante mais abundante dessa superfamília, tem sido associada a várias funções biológicas e sua expressão em uma variedade de células e tecidos. Diversos estudos enfatizaram a influência funcional da ativina A nos ovários, no endométrio, na placenta, no tecido mamário e na hipófise.<sup>14</sup> Encontraram-se níveis séricos maternos aumentados de ativina A em gestantes com PE em relação ao grupo controle, esse achado pode ser interpretado como mais uma prova da correlação da ativina A com a disfunção trofoblástica no aparecimento da pré-eclâmpsia. Portanto, sugere-se a ativina A com um possível marcador sérico para PE.<sup>15</sup>

Outros estudos encontraram a ativina A com níveis elevados antes do início da pré-eclâmpsia e sugeriram a possível aplicação clínica como preditor precoce para gestantes que têm risco de desenvolverem pré-eclâmpsia.<sup>16</sup> Correlacionaram-se também ativina A com outros marcadores de predição como *Doppler* de artéria uterina na 24ª semana na gravidez, e achados dessa associação indicaram sensibilidade de 61% e especificidade de 89%, portanto, apontou-se uma possível predição precoce.<sup>17</sup>

### PROTEÍNA PLASMÁTICA ASSOCIADA À GRAVIDEZ (PAPP-A)

PAPP-A é uma glicoproteína ampla, de peso molecular 200 KDa, derivada do trofoblasto, que atua na ligação de fatores de crescimento *insulin-like*. Em termos teóricos, é responsável pela estimulação de fatores de crescimento placentários.<sup>18</sup> A concentração de PAPP-A é detectável a partir da oitava semana gestacional, e aumenta progressivamente ao longo da gravidez. Para diversos estudos, os baixos níveis de concentração de PAPP-A no primeiro trimestre da gravidez estão associados aos resultados adversos da gravidez, incluindo gestantes que desenvolveram PE.<sup>19</sup>

Spencer *et al.*<sup>20</sup> referenciaram níveis séricos maternos reduzidos de PAPP-A no soro de gestantes entre 11-14 semanas e sugeriram que a proteína é capaz de predizer precocemente a PE e ainda correlacionaram com as formas graves da doença. Embora a associação de PE com a PAPP-A seja clara, apresenta-se baixa sensibilidade como valor preditor de 10-20%, quando utilizada de forma isolada. Combinada com *Doppler*, PAPP-A é um poderoso marcador bioquímico preditivo de PE com taxas de predição de 70% na taxas de falsos positivos de 5%.<sup>21</sup> Corroborando com esse achado, Pilalis *et al.*<sup>22</sup> associaram *Doppler* das artérias uterinas anormal entre a 11-14 semanas com PAPP-A e demonstraram que há maior valor preditivo nessa associação do que em relação à utilização sozinha da proteína.

### FATOR SOLÚVEL TIPO TIROSINA-QUINASE (sFLT-1)

Fatores solúveis como tirosina-quinase é um antagonista circulante ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Está envolvido na angiogênese placentária e presente na circulação sistêmica. Os níveis aumentados de

sFlt-1 induzem deficiência na angiogênese placentária e sua concentração aumentada no sangue materno desencadeia lesão endotelial sistêmica, na patogênese da pré-eclâmpsia.<sup>23</sup> O aumento da concentração do sFlt-1 precede o aparecimento de sinais clínicos de pré-eclâmpsia e há correlação dos níveis de sFlt-1 com a gravidade da doença.<sup>24</sup>

Como biomarcadores angiogênicos, as dosagens de sFlt-1 já foram lançadas na Europa como testes de *screening* para PE<sup>48</sup>. Recentemente, em alguns centros europeus de prática clínica, o teste *ratio* sFlt-1/PIGF foi incorporado para pacientes categorizadas, auxiliando a previsão, diagnóstico, monitorização e evolução da PE. Por causa do relativo custo elevado do teste *ratio* sFlt-1/PIGF, ele ainda é inviável para a população em geral.<sup>25</sup>

### FATOR DE CRESCIMENTO PLACENTÁRIO (PIGF)

O PIGF é uma glicoproteína homodímera da família do VEGF e tem importante papel na regulação da angiogênese.<sup>23</sup> O desequilíbrio na produção dessa proteína pode resultar em vascularização anômala, já que ela exerce papel importante no desenvolvimento vascular durante a invasão trofoblástica.<sup>26</sup> O PIGF tem sua concentração gradualmente aumentada no sangue materno a partir da 8ª semana, com pico entre 28 e 32 semanas de gravidez, momento no qual há aumento do nível de oxigênio local.<sup>27</sup> No soro de gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia, as concentrações de PIGF estavam diminuídas, mesmo antes do aparecimento dos sintomas e sinais clínicos.<sup>23</sup> Corroborando com mais achados relacionados ao PIGF, Teixeira<sup>28</sup> encontrou também baixas concentrações de PIGF no plasma das gestantes com PE em relação às gestantes normotensas e essa queda foi correlacionada de forma direta com a elevação da pressão arterial média.

### ENDOGLIN SOLÚVEL (sENG)

Outro peptídeo associado à patogênese de pré-eclâmpsia é o endoglin solúvel. O endoglin, correceptor de fatores de transformação  $\beta$ -1 e  $\beta$ -2, é expresso de forma significativa na migração e na diferenciação das células endoteliais, além da regulação do tônus vascular mediada pelo óxido nítrico.<sup>29</sup> Recentemente, sENG apareceu como possível marcador precoce em mulheres que desenvolveram PE, pois os valores séricos do peptídeo estão aumentados entre dois e três meses antes do aparecimento das manifestações clínicas da PE.<sup>30</sup> Esse excesso da concentração do endoglin solúvel leva à vasoconstrição grave, com hipertensão resultante e a perda de proteínas para tecidos e urina.

Assim como em estudos de sFlt-1, há evidências que o aumento da concentração do endoglin com gestantes acometidas com pré-eclâmpsia está correlacionado com a gravidade da doença e ainda percebeu-se que concentração é mais elevada em gestantes com pré-eclâmpsia complicadas pelo sintoma HELLP.<sup>29</sup> Percebe-se que tanto o sEng como o sFlt-1 são importantes na patogênese da pré-eclâmpsia, mas, quando usados sozinhos para predição de PE, parecem não ter valor preditivo aceitável para uso na prática clínica diária.

### DIMETILARGININA ASSIMÉTRICA (ADMA)

Dimetilarginina assimétrica é uma substância endógena, vasoconstritora, encontrada fisiologicamente, no plasma, urina, tecidos e em diversas células. ADMA emergiu como um promissor biomarcador de disfunção endotelial associada em doenças cardiovasculares, bem como em insuficiência

renal. Comprovando isso, estudos evidenciaram os níveis aumentados de ADMA que inibem a produção de NO em cultura de células endoteliais e em vasos sanguíneos humanos isolados.<sup>31</sup>

Por desempenhar um potente papel na regulação do fluxo sanguíneo e de pressão arterial durante a gravidez, Speer *et al.*<sup>32</sup> analisaram os níveis de ADMA na primeira metade da gestação e concluíram que esses níveis estão mais elevados em gestantes que desenvolveram PE em relação àquelas com gestação normotensas. Integrando esse achado, Savvidou *et al.*<sup>33</sup> mostraram que concentrações aumentadas de ADMA precederam os sinais clínicos da doença. Complementando, Sandrim *et al.*<sup>34</sup> encontraram uma relação negativa dos níveis de ADMA com os níveis de nitrito (marcador de produção de NO) nas gestantes brasileiras com PE comparadas às brasileiras normotensas, e ratificaram que essa relação contribui para a disfunção endotelial, levando à placentação inadequada e aparecimento da doença.

### GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA

A molécula de gonadotrofina coriônica humana tem peso molecular de aproximadamente 38.000 daltons, e é estruturada pela combinação não covalente de duas subunidades, alfa ( $\alpha$ hCG) e beta ( $\beta$ hCG).<sup>35</sup> As moléculas intactas de  $\beta$ hCG são detectadas no sangue materno a partir da 2ª a 3ª semanas após a concepção, em gestações normais. Sua concentração eleva-se exponencialmente no primeiro trimestre, e normalmente atinge as maiores concentrações até a 13ª semana. Em contrapartida, no segundo trimestre diminui em 80% até a 20ª semana e permanece nesta concentração até o parto.<sup>36</sup>

Tanto concentrações elevadas quanto diminuídas de  $\beta$ hCG intacta estão sendo correlacionadas com as alterações maternas ou feto-placentária, e podem ser utilizadas como ferramenta na investigação de pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito (CIUR) e trissomias.<sup>37</sup> Estudos clínicos mostram a correlação consistente dos níveis de  $\beta$ hCG com a gravidade da pré-eclâmpsia.<sup>38</sup> Um importante achado demonstrou que as concentrações específicas de  $\beta$ hCG alteradas entre a 14 e a 21ª semana de gravidez indicaram aumento do risco de pré-eclâmpsia em cerca de dez vezes.<sup>39</sup> Por fim, Roiz-Hernández *et al.*<sup>40</sup> sugerem seu uso como potencial marcador precoce indicativo de pré-eclâmpsia no segundo trimestre.

### CISTATINA C

Cistatina C é uma proteína não glicosilada derivada de uma superfamília de inibidores de cisteína e apresenta características como: baixo peso molecular 13 kDa, formada por 120 aminoácidos e reação básica. É também sintetizada pelo gene expresso em todas as células nucleadas, sendo assim o ritmo de produção é constante. Uma das características mais interessantes da proteína é que a molécula, depois de filtrada no glomérulo renal, é totalmente reabsorvida e catabolizada no túbulo proximal, sendo assim um bom marcador endógeno para a taxa de filtração glomerular (TFG).<sup>41</sup>

Dentro do processo patofisiológico da PE, há alteração na TFG, podendo ser parte do diagnóstico precoce e de grande relevância. Uma das complicações relacionadas à PE é a lesão característica encontrada em biópsias renais de gestante com PE, que é a endoteliase glomerular. Utilizada em estudo observacional para marcadores precoce de PE, a cistatina C já parece com sua concentração sérica aumentada

no segundo trimestre em mulheres que posteriormente desenvolver PE no terceiro trimestre.<sup>42</sup> Strevens *et al.*<sup>43</sup> ressaltam as vantagens no uso da cistatina C quando comparada à creatinina; os autores indicam que pacientes com PE mostraram aumento dos níveis séricos e que esse uso apresentou boa exatidão diagnóstica na caracterização da pré-eclâmpsia quando comparados aos outros componentes sanguíneos. A cistatina C também se mostrou um marcador confiável na avaliação da filtração glomerular em mulheres grávidas, não grávidas, saudáveis ou hipertensas.<sup>42</sup>

### ISOPROSTANOS

Isoprostanos foram recentemente descobertos como produtos bioativos da prostaglandina. Eles são potentes vasoconstritores no rim, pulmão, coração, cérebro e placenta.<sup>44</sup> A classe dos isoprostanos inclui o 8-iso-prostaglandina F2 $\alpha$  (8-isoprostano), que é um produto estável da peroxidação lipídica da membrana na célula. O 8-isoprostano é considerado um marcador altamente fiável e estável de estresse oxidativo, e relacionado com muitas doenças, tais como diabetes e aterosclerose,<sup>45</sup> além de ser estudado comumente na PE.

Hubel<sup>46</sup> propõe que o aumento do estresse oxidativo está correlacionado como um fator que contribui para a disfunção endotelial e alterações fisiopatológicas em pré-eclâmpsia. A evidência para este preceito foi destacada no estudo em gestantes com pré-eclâmpsia que tiveram níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo em comparação com gestações normais, no tecido placentário, na circulação materna, bem como em respiração exalada.<sup>47</sup> Porém, Chappell *et al.*<sup>48</sup> não encontraram quaisquer anormalidades na concentração plasmática do mesmo isoprostano.

### PROTEÍNA PLACENTÁRIA (PP13)

Inicialmente isolada na placenta por Bohn *et al.*,<sup>49</sup> PP13 é um homodímero de 32 kDa, expressa pelo trofoblasto e ligada às proteínas de matriz extracelulares entre a placenta e o endométrio. Pondera-se que PP13 está envolvida na remodelação de placenta, implantação da vasculatura mama e desempenha um papel importante na migração trofoblasto. Além de influenciar na regulação da pressão arterial das artérias espiraladas e oxigenação tecidual placentária.

Durante uma gravidez normotensa, há aumento PP13 gradual, porém em pacientes que desenvolveram PE, as concentrações entre 11-13 semanas de gravidez estavam baixas se comparadas com os controles.<sup>50</sup> Portanto, para indicar uma capacidade preditiva para PE, o primeiro trimestre de gestação seria o momento ideal em que pode determinar a concentração da PP13.

Adicionando dados de PP13 para a doença, estudo prospectivo de caso-controle realizou testes de sangue materno e demonstrou que os níveis séricos de PP13 estavam significativamente reduzidos em mulheres com 9-12 semanas de gestação comparados às mulheres entre 15 a 25 semanas gestacionais que tiveram pré-eclâmpsia. Esses autores encontraram sensibilidade de 79% e especificidade de 90% e assim corroboram com uma possível ferramenta para detecção precoce de pré-eclâmpsia.<sup>51</sup>

### ESTRIOL

O estriol é um produto oxidativo estrogênico muito fraco derivado do estradiol e da estrona. Tem peso molecular de 288,37 g/mol e é produzido pela placenta, a partir de um hormônio chamado DHEA (desidroepiandrosterona)

produzido pelas glândulas adrenais fetais.<sup>52</sup> Sabe-se que esse estrógeno está envolvido como um dos componentes do desenvolvimento do trabalho de parto.

Ainda em 1979, Long *et al.*<sup>53</sup> constataram a baixa excreção de estriol nas grávidas com PE em que ocorreu crescimento intrauterino restrito e morte perinatal. Santolaya-Forgas *et al.*<sup>54</sup> apresentaram entre seus achados uma diminuição da concentração de estriol não conjugado no soro materno no segundo trimestre. Isso resultaria em um aumento de resultados adversos durante a gravidez, incluindo casos de grávidas com PE. Portanto, sugeriram que o estrogênio pode ser um componente preditor útil de complicações da gravidez.

### FIBRONECTINA

A fibronectina (FN) é uma glicoproteína, com elevado peso molecular (450 kDa), e está presente no plasma sanguíneo e nos tecidos. A classificação da proteína é baseada na solubilidade podendo ser: FN plasmática variante solúvel, e FN celular, outra variante menos solúvel que constitui o maior componente da matriz extracelular.<sup>55</sup> Como um dos primeiros marcadores de disfunção endotelial, a fibronectina foi estudada em pacientes com PE e evidências mostram que o nível sérico da FN está aumentado a partir vigésima semana de gestação, acarretando inadequada vascularização. Focando a predição de PE, o estudo de Shaarawy e Didy<sup>56</sup> observou diferentes fatores de disfunção endotelial na doença e um dos seus achados aponta que a fibronectina apresenta valores preditivos significativos e indicou-se potencialmente a fibronectina como um marcador de pré-eclâmpsia.

### ANÁLISE E COMENTÁRIOS FINAIS

Considerando que a pré-eclâmpsia é uma importante causa de mortalidade materna no Brasil e no mundo, e com prevalência significativa, torna-se necessário encontrar-se um preditor da ocorrência da doença em gestações iniciais, com presença ou não de riscos clínicos. Um dos caminhos para o encontro destes preditores é o uso de biomarcadores bioquímicos associados a etapas fisiopatológicas da doença.

Neste sentido, vários marcadores apresentam eficácia limitada na predição da PE quando utilizados isolados, geralmente decorrentes da ampla variação de suas concentrações séricas e urinárias. Entre os métodos apresentados, um se destaca na prática clínica e foi ratificado em serviços da Europa para a utilização, trata-se do kit rápido como teste de triagem de PE que emprega a relação entre as concentrações do sFlt-1/PlGF.<sup>49</sup>

O estudo dos marcadores bioquímicos de predição da PE permite um maior conhecimento da fisiopatologia da doença, preenchendo lacunas ainda não respondidas; contudo, para que sejam incorporados ao uso clínico, necessitam de melhorar sensibilidade e especificidade dos métodos disponíveis no momento.

### REFERÊNCIAS

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
- von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143-8.
- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(2):159-67.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PE. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066-74.
- Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juárez-García A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2008;12(6):1-270.
- Ethier JF, Findlay JK. Roles of activin and its signal transduction mechanisms in reproductive tissues. *Reproduction.* 2001;121(5):667-75.
- Silver HM, Lambert-Messerlian GM, Reis FM, Diblasio AM, Petraglia F, Canick JA. Mechanism of increased maternal serum total activin a and inhibin a in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(5):308-12.
- Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, Rizzo N, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):704-9.
- Shen Z, Cai LY, Suprpto IS, Shenoy P, Zhou X. Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1290-6.
- Daffos F, Forestier F. Les Malformations du Système Nerveux Central. In: Daffos F, Forestier F. eds. *Médecine et Biologie du Fœtus Humain*, Paris: Maloine; 1988. p. 260-91.
- Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Feuchtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol.* 1996;88(5):816-22.
- Phillips OP, Simpson JL, Morgan CD, Andersen RN, Shulman LP, Meyers CM, et al. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein is not predictive of adverse perinatal outcome in an indigent urban population. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):978-82.
- Massagué J. Transforming growth factor-alpha. A model for membrane-anchored growth factors. *J Biol Chem.* 1990;265(35):21393-6.
- Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet.* 1997;349(9061):1285-8.
- Muttukrishna S, North RA, Morris J, Schellenberg JC, Taylor RS, Asselin J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2000;15(7):1640-5.
- Florio P, Reis FM, Pezzani I, Luisi S, Severi FM, Petraglia F. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):165-9.
- Rutanen EM. Insulin-like growth factors in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12(3):163-8.

19. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22(9):778-82.
20. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Oribah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-53.
21. Atis A, Tandogan T, Aydin Y, Sen C, Turgay F, Eren N, et al. Late pregnancy associated plasma protein A levels decrease in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(7):923-7.
22. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-40.
23. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83.
24. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2348-51.
25. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EA, et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):19009-26.
26. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5555-63.
27. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):177-82.
28. Teixeira PG. Fatores de angiogênese na pré-eclâmpsia e a correlação com os níveis da pressão arterial média. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(6):329.
29. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-9.
30. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992-1005.
31. Chen X, Scholl TO. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. *PLoS One.* 2014;9(1):e85716.
32. Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):112.e1-7.
33. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet.* 2003;361(9368):1511-7.
34. Sandrim VC, Palei AC, Metzger IF, Cavalli RC, Duarte G, Tanus-Santos JE. Interethnic differences in ADMA concentrations and negative association with nitric oxide formation in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2010;411(19-20):1457-60.
35. Gray CJ. Glycoprotein gonadotropins. Structure and synthesis. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1988;288:20-7.
36. Husa RO. Human chorionic gonadotropin, a clinical marker: review of its biosynthesis. *Ligand Rev.* 1981;3Suppl 2:1-44.
37. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussièeres L, Ndayizamba G, Colau JC, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):37-40.
38. Gurbuz A, Karateke A, Mengülluoglu M, Gedikbasi A, Ozturkmen M, Kabaca C, et al. Can serum HCG values be used in the differential diagnosis of pregnancy complicated by hypertension? *Hypertens Pregnancy.* 2004;23(1):1-12.
39. Bahado-Singh RO, Oz AU, Kingston JM, Shahabi S, Hsu CD, Cole L. The role of hyperglycosylated hCG in trophoblast invasion and the prediction of subsequent pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2002;22(6):478-81.
40. Roiz-Hernández J, de J Cabello-Martínez J, Fernández-Mejía M. Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;92(2):101-5.
41. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jansson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268(2):287-94.
42. Saleh S, Antoniou A, Harrington K, Aquilina J. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies: A small case-control study. *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(1):112-9.
43. Strevens H, Wide-Svensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(7):575-80.
44. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ 2nd. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(23):9383-7.
45. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ 2nd. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J.* 2004;18(15):1791-800.
46. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999;222(3):222-35.
47. Harsem NK, Braekke K, Staff AC. Augmented oxidative stress as well as antioxidant capacity in maternal circulation in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):209-15.

48. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(1):127-36.
49. Bohn H, Kraus W, Winckler W. Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP13 and PP17). *Oncodev Biol Med.* 1983;4(5):343-50.
50. Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2004;25(7):608-22.
51. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):35.e1-7.
52. Gilman AG, Hardman JE, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica.* 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2003.
53. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Fetal growth and placental function assessed by urinary estriol excretion before the onset of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135(3):344-7.
54. Santolaya-Forgas J, Jessup J, Burd LI, Prins GS, Burton BK. Pregnancy outcome in women with low midtrimester maternal serum unconjugated estriol. *J Reprod Med.* 1996;41(2):87-90.
55. Manabe R, Ohe N, Maeda T, Fukuda T, Sekiguchi K. Modulation of cell-adhesive activity of fibronectin by the alternatively spliced EDA segment. *J Cell Biol.* 1997;139(1):295-307.
56. Shaarawy M, Didy HE. Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and fibronectin as biomarkers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55(2):135-9.