



AVALIAÇÃO PLACENTÁRIA DE FATORES ANGIOGÊNICOS NA PRÉ-ECLÂMPSIA

ALUNA: BEATRIZ AZZOLA SILVA

ORIENTADORA: PROF^a DR^a MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma das principais causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal, no mundo todo. É diagnosticada na presença de hipertensão e proteinúria ou sinal de gravidade após 20 semanas de gestação e classificada em PE precoce quando tem seu início antes da 34^a semana e PE tardia quando se dá depois da 34^a semana, sendo a precoce uma forma mais grave. Embora sua fisiopatologia ainda não seja completamente conhecida, há significativo envolvimento placentário, com ativação vascular e resposta inflamatória sistêmica¹. Dentre os biomarcadores, os fatores angiogênicos: PIGF (do inglês placental growth factor) e anti-angiogênicos sFLT1 (do inglês soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1) e sua razão sFLT1/PIGF, vêm sendo estudados e demonstram grande importância para diagnóstico e fator prognóstico em casos de PE, podendo colaborar para definição de casos com maior risco de gravidade ou ainda ajudar na decisão de manejo expectante em casos de PE precoce².

OBJETIVOS

Descrever e comparar características sociodemográficas, antecedentes obstétricos, antecedentes clínicos, resultados maternos e perinatais além de presença de alterações morfológicas macro e microscópicas placentárias entre casos de PE precoce e PE tardia, bem como os níveis dos biomarcadores anti angiogênicos e angiogênicos e a relação sFLT-1/PIGF nessas amostras.

METODOLOGIA

Estudo Caso-controle, com comparação de resultados maternos, perinatais e placentários entre PE precoce e tardia. Todas as amostras de placenta foram obtidas do Biobanco do Hospital José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP e tiveram seus laudos anatomopatológicos revisados para descrição de alterações morfológicas. A revisão dos dados clínicos foi feita por análise em sistema online de prontuários do hospital. Devido a pandemia do COVID-19 houve interrupção das atividades e análises laboratoriais relacionadas à pesquisa o que impediu que fossem realizadas as coletas de placentas casos e controles para que fossem cumpridos as 20 amostras de cada grupo envolvido no projeto inicial (gestações sem complicações, gestações com PE precoce e com PE tardia) bem como a preparação e avaliação dos homogenatos de amostras placentárias, processo que permitiria a dosagem dos biomarcadores PIGF e sFlt-1 por meio de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), podendo dessa forma mensurar a relação dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos e seus diferentes níveis em placentas afetadas tanto por PE precoce como tardia. Resolvemos utilizar os laudos disponíveis na assistência- uma vez que casos com gravidade geralmente tem material enviado para avaliação anátomo-patológica. Infelizmente, gestações controle não tem a placenta enviada para análise e, portanto, não haviam laudos disponíveis não sendo possível esta análise, neste momento. A análise estatística comparou resultados maternos, perinatais e achados morfológicos placentários, sendo que as variáveis contínuas foram apresentadas em média (M) e Desvio Padrão (DP) e as variáveis categóricas apresentadas em percentual (%) de frequência.



Figura 1. Imagens da sala de congelação e Biobanco, locais de coleta e armazenamento das amostras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo foram apresentados abaixo através de figuras, tabelas e gráficos para demonstrar como foram selecionados os casos e compilados resultados maternos, perinatais e achados morfológicos placentários.

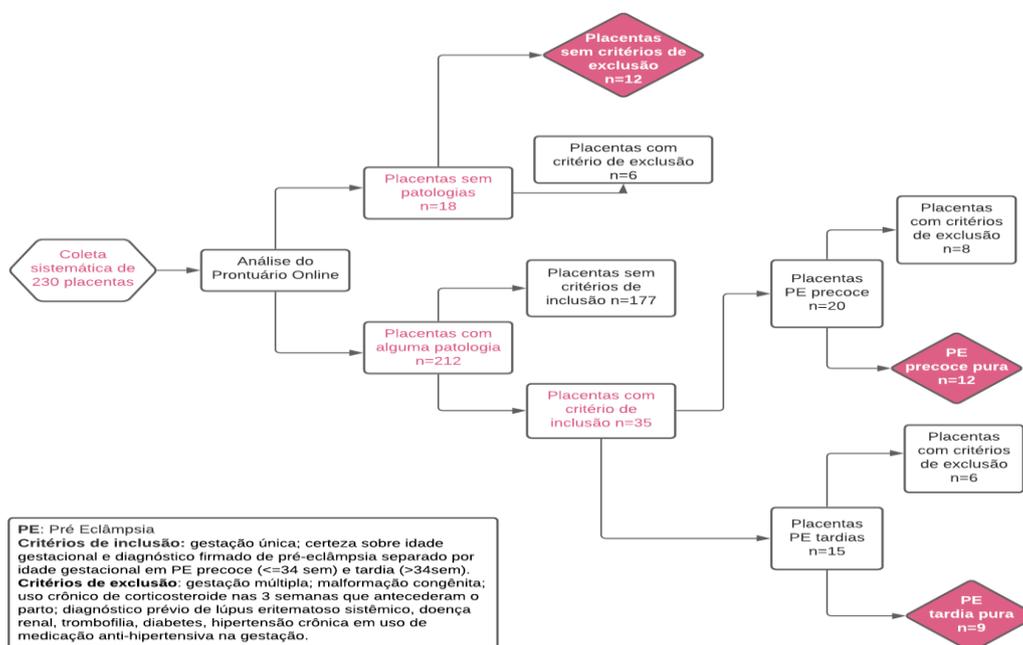


Figura 1. Fluxograma de inclusão de casos

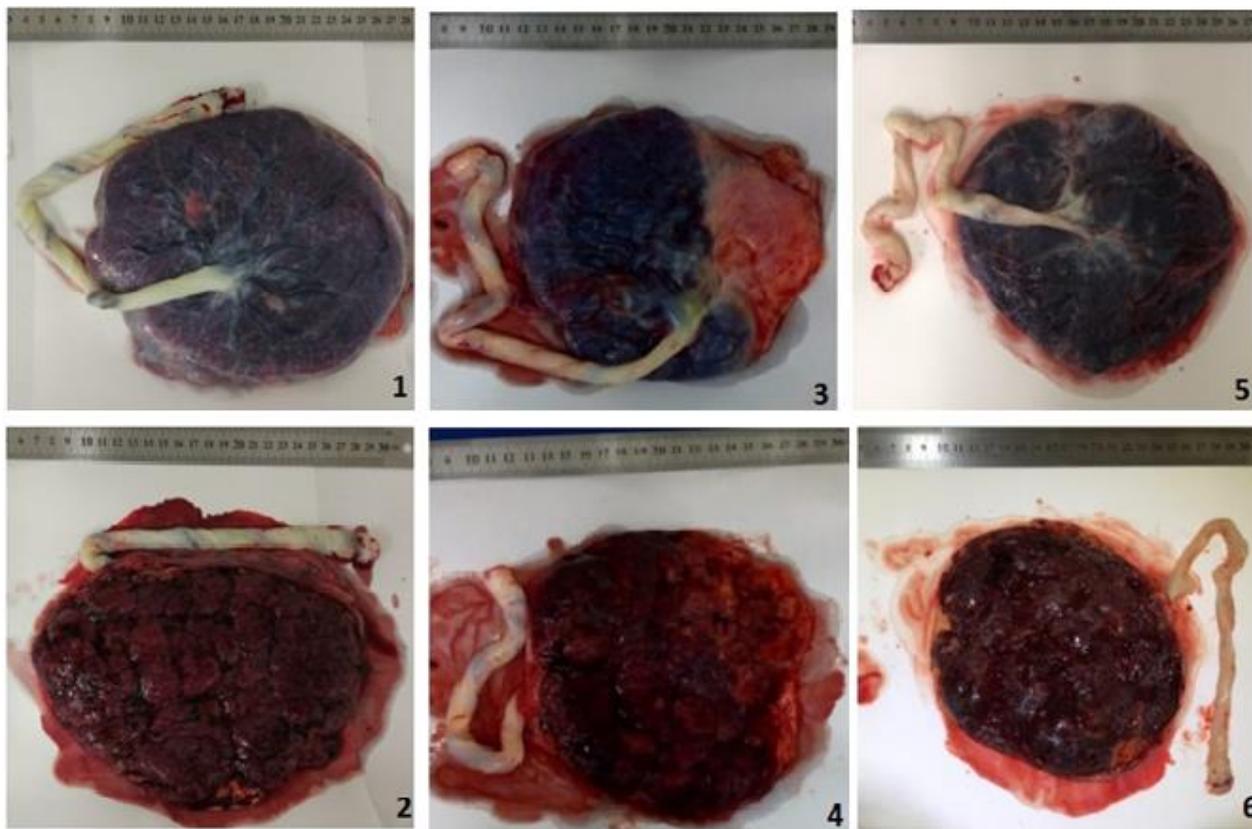


Figura 2 . Registro fotográfico da apresentação das faces materna (FM) e fetal (FF) de gestações sem complicações e complicadas por PE precoce e tardia. 1)FF e 2)FM: IG 38+3, placenta sem complicação pesando 620g. 3)FF e 4)FM: IG 36+0, placenta PE tardia pesando 450g. 5)FF e 6)FM: IG 33+4, placenta PE precoce pesando 350g.

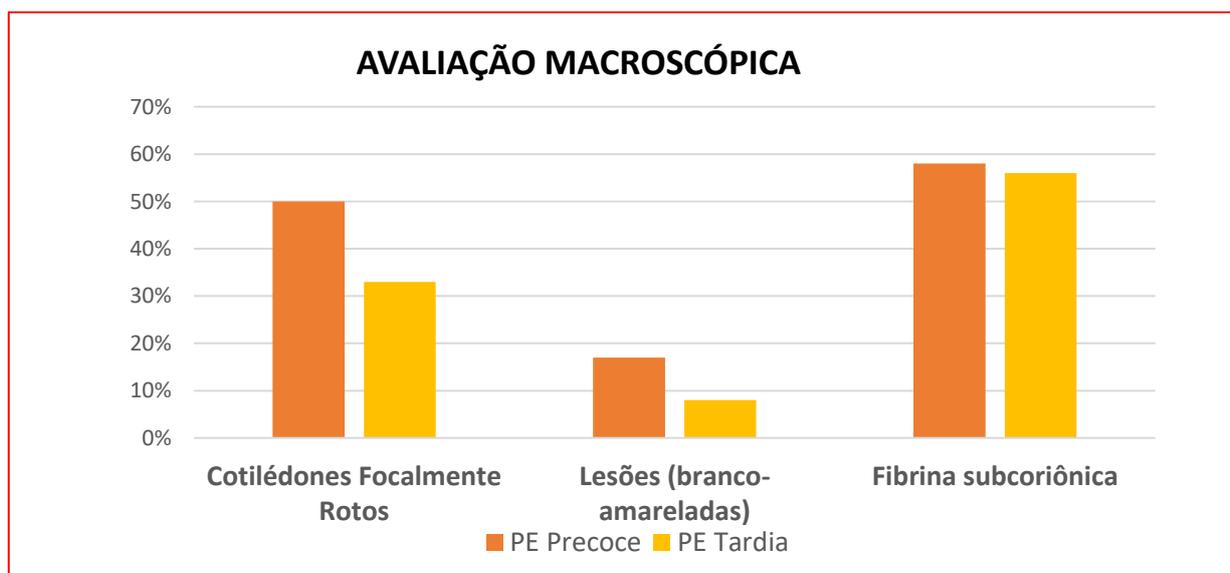


Figura 3. Gráfico com principais alterações macroscópicas encontradas na análise anatomopatológica placentária. PE (pré eclâmpsia).

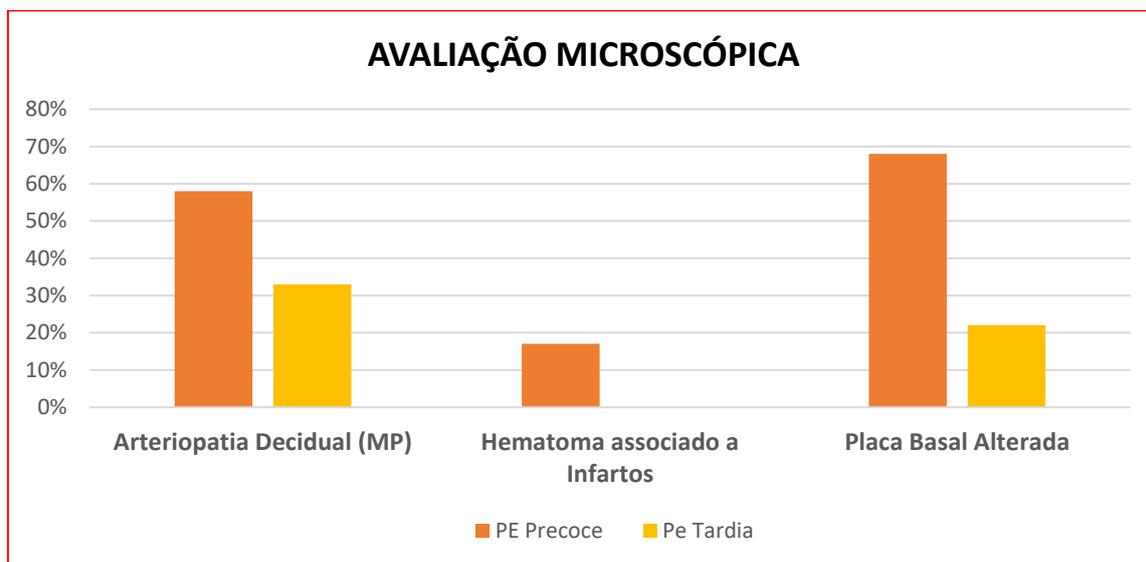


Figura 4. Gráfico com principais alterações microscópicas encontradas na análise anatomopatológica placentária. PE (pré eclâmpsia); MP (membranas placentárias).

Tabela 1. Principais achados clínicos das gestantes incluídas no estudo

Variável		PE Precoce	PE Tardia
Antecedentes de PE		4 (57,1%)	2 (40%)
Alteração no Doppler		5 (41,7%)	1 (11,1%)
Pressão Arterial Sistólica (mmHg/média±DP)	Diagnóstico	171.4±9.0	206±87.3
	Pior Valor	174.9±15.2	191.1±45
Pressão Arterial Diastólica (mmHg/média±DP)	Diagnóstico	108.6±14.6	128.3±76.5
	Pior Valor	108.6±14.6	121.7±25.3
Uso de Sulfato de Magnésio (MgSO ₄)		11 (91,7%)	8 (88,9%)
Desfecho Neonatal	UTI Neonatal	12 (100%)	3 (33,3%)

Após avaliação dos casos coletados para biobanco (partindo de 230 amostras), foram selecionados 12 casos de PE precoce e 9 tardias excluindo-se qualquer comorbidade (pré eclâmpsia pura). Na caracterização da gestante e do parto mais de 50% das múltiparas apresentavam antecedentes de PE, em relação as alterações no de vitalidade fetal, houve uma maior prevalência nos casos de PE precoces em comparação com as tardias, demonstrando a disfunção na perfusão uteroplacentária presente nessa patologia e mais prevalente nas gestações com início precoce da PE³. Houve alteração significativa na comparação da Pressão arterial sistólica e diastólica entre os grupos, sendo que no grupo das PE tardias predominaram valores mais altos. Em relação aos desfechos perinatais, todos os conceptos de gestações complicadas por PE precoce após o nascimento foram para a UTI neonatal, explicitando maior relação dessa forma da PE com piores resultados para o neonato e importante influência da prematuridade. Nos achados morfológicos macroscópicos houve predominância de perda da integridade nos cotilédones, lesões branco-amareladas no disco placentário (resultado de infarto nos vilos) e acúmulo de fibrina subcoriônica, enquanto que nos microscópicos arteriopatia decidual, hematomas associados a infarto e alterações na placa basal foram mais frequentes nas PE precoces, tais achados estão intimamente relacionados à má perfusão materna, característica nas gestações com essa complicação⁴.

A determinação dos níveis de angiogênicos e antiangiogênicos por imunohistoquímica bem como a dosagem dos biomarcadores sFlt-1 e PIGF por ensaios de imun absorção enzimática (ELISA), mesmo que impossibilitada, no momento, pela pandemia do COVID-19, deve ser realizada já que a baixa circulação de PIGF



e a relação sFlt-1 aumentada precede a manifestação clínica da PE sugerindo ser um marcador da placentação anormal. Seu uso para a previsão de gravidade é promissor e pode contribuir para o prognóstico e manejo em gestantes com maior risco de resultados desfavoráveis⁵ já que as definições atuais de PE são pobres para prever desdobramentos adversos relacionados a essa patologia⁶.

CONCLUSÃO

Diante das dificuldades encontradas no cenário da pandemia COVID-19 a quantidade de amostras avaliadas não atingiu o esperado para uma análise mais completa, porém com esse pequeno recorte/piloto, foi possível confirmar que gestações complicadas por pré-eclâmpsia precoce apresentam não só os piores resultados maternos e perinatais, mas também repercussões placentárias relacionadas a hipóxia e má perfusão. Futuros estudos com maior tamanho amostral serão importantes para ampliar o conhecimento e buscar marcadores de gravidade que possam auxiliar no manejo e definição de prognóstico para essas gestantes.

REFERÊNCIAS

1. Geraldo J, Ramos L, Sass N, Hofmeister S, Costa M. Preeclampsia – Resumo De fi nitions of Hypertensive States during Pregnancy Pathophysiological Foundations. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2017;39:496-512.
2. Redman CWG, Tannetta DS, Dragovic RA, et al. Review: Does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 2012;33 Suppl:S48-54. doi:10.1016/j.placenta.2011.12.006
3. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011;39(6):641-652. doi:10.1515/jpm.2011.098
4. Sanchez MP, Guida JP, Simões M, et al. Can pre-eclampsia explain higher cesarean rates in the different groups of Robson's classification? *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Published online September 2020. doi:10.1002/ijgo.13370
5. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017;31(12):782-786. doi:10.1038/jhh.2017.61
6. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: Implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):241-246. doi:10.1002/uog.14799