

Evolução diagnóstica no rastreio da pré-eclâmpsia: Uma revisão integrativa

Diagnostic Evolution in preeclampsia screening: An integrative review

Evoluciones diagnósticas en el cribado de la preeclampsia: Una revisión integradora

Recebido: 18/07/2023 | Revisado: 24/07/2023 | Aceitado: 28/07/2023 | Publicado: 01/08/2023

Laura Voelzke Gaspari

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7262-6578>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: lauravoelzke@gmail.com

Clara Ferreira Claudino Chiaradia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6568-6760>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: cfcc2704@gmail.com

Márcio José Rosa Requeijo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-6553>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: marciorequeijo3@hotmail.com

Resumo

A pré-eclâmpsia é caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg e/ou diastólica acima de 90 mmHg após a vigésima semanas de gestação em mulheres previamente normotensas associada à proteinúria ou disfunção de órgão alvo. Possui efeito abrangente em múltiplos sistemas, afetando tanto a saúde materna quanto a fetal. O estudo foi baseado no questionamento quanto às mudanças utilizadas no rastreio da pré-eclâmpsia que permitiram um diagnóstico precoce e preciso da doença. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar, de forma comparativa, as mudanças ao longo dos anos e dos novos coadjuvantes usados nas investigações da pré-eclâmpsia. Foi feita uma revisão de literatura integrativa, a partir de artigos publicados entre os anos de 2000 a 2023 e acessados nas bases de dados: PubMed, BVS, Google Scholar e SciELO. Foram utilizadas terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Conclui-se que é fundamental a utilização de métodos de predição e diagnóstico precoce, identificando gestantes de risco e dando início às medidas preventivas adequadas.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Gestação; Evolução clínica; Exames diagnósticos.

Abstract

Pre-eclampsia is characterized by elevation of systolic blood pressure above 140 mmHg and/or diastolic blood pressure above 90 mmHg after the twentieth week of gestation in previously normotensive women associated with proteinuria or end-organ dysfunction. It has a wide-ranging effect on multiple systems, affecting both maternal and fetal health. The study was based on questioning the changes used in pre-eclampsia screening that allowed an early and accurate diagnosis of the disease. Thus, the present study aims to comparatively analyze the changes over the years and the new adjuvants used in investigations of pre-eclampsia. An integrative literature review was carried out, based on articles published between the years 2000 and 2023 and accessed in the databases: PubMed, BVS, Google Scholar and SciELO. Terminologies registered in the Health Sciences Descriptors (DeCs) were used. It is concluded that it is essential to use methods of prediction and early diagnosis, identifying pregnant women at risk and initiating adequate preventive measures.

Keywords: Pre-eclampsia; Pregnancy; Clinical evolution; Diagnostic testing.

Resumen

La preeclampsia se caracteriza por la elevación de la presión arterial sistólica por encima de 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica por encima de 90 mmHg después de la vigésima semana de gestación en mujeres previamente normotensas asociadas con proteinuria o disfunción de órganos diana. Tiene un amplio efecto en múltiples sistemas, afectando tanto la salud materna como la fetal. El estudio se basó en cuestionar los cambios utilizados en el tamizaje de la preeclampsia que permitieron un diagnóstico temprano y certero de la enfermedad. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo analizar comparativamente los cambios a lo largo de los años y los nuevos adyuvantes utilizados en las investigaciones de la preeclampsia. Se realizó una revisión integrativa de la literatura, a partir de artículos publicados entre los años 2000 y 2023 y consultados en las bases de datos: PubMed, BVS, Google Scholar y SciELO. Se utilizaron terminologías registradas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCs). Se concluye que es fundamental utilizar métodos de predicción y diagnóstico precoz, identificando gestantes de riesgo e iniciando medidas preventivas adecuadas.

Palabras clave: Preeclampsia; Embarazo; Evolución clínica; Procedimientos diagnósticos.

1. Introdução

A pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial inerente à gestação que acomete diversos sistemas impactando no binômio materno-fetal. Devido ao seu caráter multissistêmico, a gestante pode evoluir com crises hipertensivas, eclâmpsia, acidente encefálico hemorrágico, síndrome HELLP, insuficiência renal, acometimento cardiovascular, edema agudo de pulmão, e até morte (FEBRASGO, 2021). As complicações fetais e neonatais, substancialmente, são originárias à insuficiência vascular placentária e a necessidade de realização de partos prematuros, aumentando a ocorrência de morbimortalidade perinatal (Ananth & Vintzileos, 2008).

Torna-se uma consequência do aparecimento da pressão arterial elevada (PA > 140 e/ou 90 mmHg), após as 20 semanas em gestantes previamente normotensas, associada a proteinúria significativa. Embora por muito tempo a presença da proteína na urina tenha sido mandatória, atualmente não se faz necessária para firmar diagnóstico com tanto que haja lesão de órgão alvo ou esteja associada a sinais de comprometimento placentário. Classificações mais recentes dividem a condição em pré-eclâmpsia de início precoce e tardio (FEBRASGO, 2021).

A patologia traz consigo uma problemática recorrente na saúde pública do Brasil, sendo que os dados estáticos quanto a sua ocorrência ainda são imprecisos (Lins et al., 2022). Uma revisão sistemática da literatura, evidenciou uma incidência de 1,2 a 4,2% para pré-eclâmpsia e 0,1 a 2,7% para Eclâmpsia. Sendo que suas maiores taxas refletem a associação da doença com o baixo desenvolvimento socioeconômico da população (Edgardo Abalos et al., 2013).

Os métodos de predição da pré-eclâmpsia são fundamentais na identificação dos principais eventos que podem ocasionar o desenvolvimento da patologia. A necessidade do reconhecimento de tais métodos se dá devido a deficiência de informações com relação a sua fisiopatologia, formas clínicas e diversidade populacional. Diante disso, torna-se imprescindível a realização de uma boa avaliação clínica (Erez et al., 2022).

Torna-se gestante de risco para desenvolvimento da pré-eclâmpsia aquelas mulheres que apresentarem desfechos adversos durante a gestação e complicações perinatais. Ademais, mulheres abaixo de 15 ou maiores de 35 anos em idade reprodutiva, ganho demasiado de peso, estado nutricional inadequado, histórico pessoal prévio ou familiar de pré-eclâmpsia, presença de doença crônica, raça negra, entre outros tornam-se, também, fatores preocupantes (Soares et al., 2019).

Assim sendo, o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia é fundamental na prevenção das alterações antagônicas ao curso natural da gestação, garantindo um desenvolvimento fetal adequado e diminuição dos riscos maternos-fetais. É notório que, com o passar do tempo, houve diversas modificações nos critérios diagnósticos que culminaram no desenvolvimento dos métodos atuais. O presente trabalho visa apresentar uma comparação quanto a tais modificações evolutivas.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura. Foram utilizadas seis etapas para a realização da revisão: 1) identificação da temática e desenvolvimento da pergunta dirigente da pesquisa; 2) busca de artigos levando-se em conta critérios de inclusão e exclusão; 3) coleta de dados dos estudos selecionados 4) categorização dos estudos; 5) avaliação e interpretação dos estudos selecionados e 6) apresentação da revisão integrativa (Souza et al., 2010).

Para estabelecer a pergunta dirigente da pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Dessa forma, definiu-se a seguinte questão central: “Quais as mudanças diagnósticas evolutivas no rastreamento da pré-eclâmpsia permitiram um diagnóstico mais precoce e preciso da doença?” Nela, observa-se o P: “Mulheres gestantes”; I: “Diagnóstico de pré eclâmpsia”; C: “Métodos de diagnóstico de pré-eclâmpsia”; O: “Atualizações no diagnóstico da pré-eclâmpsia”.

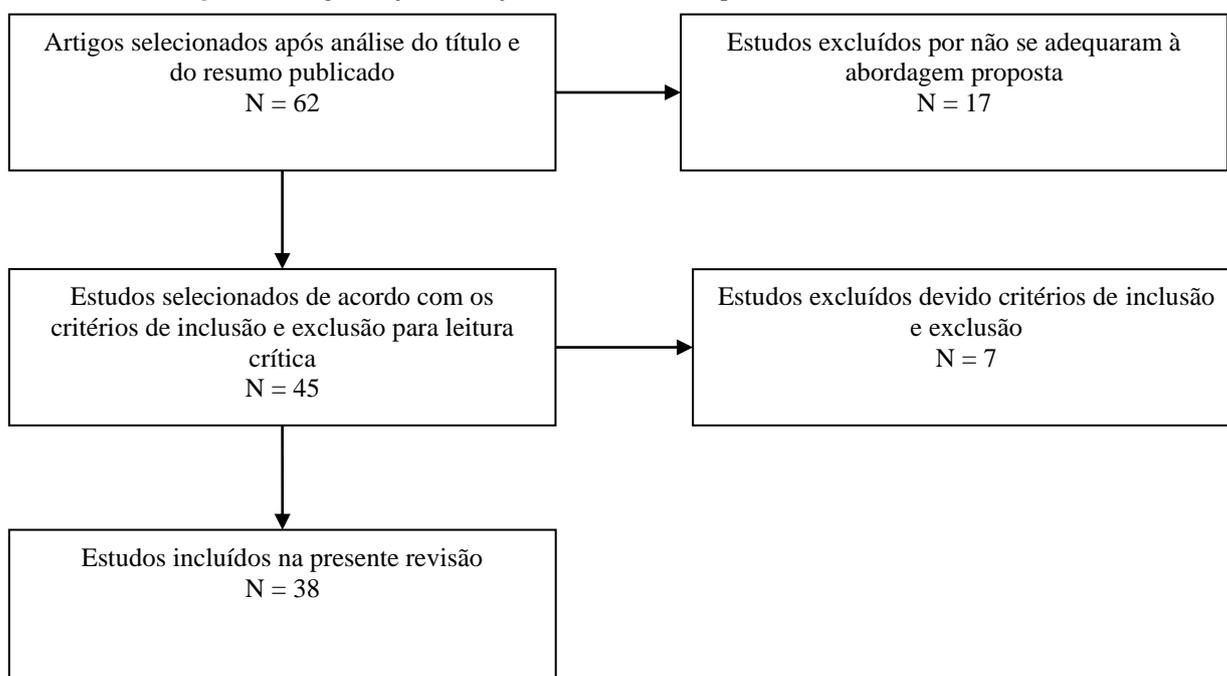
Para seleção dos artigos a serem incluídos na revisão e posterior resposta à questão central, foram avaliados

inicialmente os títulos, com base nas estratégias de busca de base de dados eletrônicos com posterior avaliação dos resumos que abordaram o assunto. Deste modo, foram utilizadas as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: pré-eclâmpsia, gestação, evolução e diagnóstico. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”. As bases de dados utilizadas compreendem: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de maio e junho do ano de 2023. Aqueles artigos considerados pertinentes à temática, foram lidos em sua íntegra para inclusão ou exclusão ao respectivo trabalho. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2000 a 2023, que estivessem disponíveis eletronicamente em sua forma íntegra, que abordassem o tema pesquisado e que pudessem esclarecer os mecanismos, a fisiopatogenia, os fatores de risco e outros campos relacionando a pré-eclâmpsia e a sua evolução diagnóstica. Como critérios de exclusão, artigos que não tivessem enfoque no manejo diagnóstico da pré-eclâmpsia e estivessem fora do período de publicação estabelecido não foram selecionados.

Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 62 artigos, sendo selecionados 45 artigos e excluídos 17 artigos após a leitura do título e de seus respectivos resumos considerando os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em seguida, os trabalhos selecionados foram lidos em sua íntegra, sendo que 7 artigos não foram utilizados por afastar-se dos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados ao fim 38 artigos para análise e formatação da presente revisão, como demonstrado na Figura 1. Em conclusão, realizou-se uma compilação das bibliografias selecionadas com o propósito de reunir as informações mais pertinentes para a obtenção dos dados.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

Observa-se na Figura 1 a representação do número de artigos selecionados. Dentre eles, aqueles que foram excluídos por não atenderem aos critérios preestabelecidos e os demais incluídos no desenvolvimento da presente revisão.

3. Resultados e Discussão

O Quadro 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação e a metodologia do estudo realizado.

Quadro 1 – Visão geral dos principais estudos incluídos no presente estudo.

Estudo	Metodologia do Estudo
Ananth et al. (2008)	Revisão de Literatura
Atis et al. (2010)	Coorte Prospectiva
Brown et al. (2018)	Revisão de Literatura
Costa et al (2010)	Coorte Prospectiva
Erez et al. (2022)	Revisão de Literatura
Gomes et al. (2018)	Revisão de Literatura
Huppertz et al. (2008)	Revisão de Literatura
Lees et al. (2020)	Revisão de Literatura
Linge et al. (2023)	Revisão de Literatura
Lins et al (2022)	Revisão de Literatura
Melchiorre et al. (2008)	Coorte Prospectiva
Murphy et al. (2009)	Coorte Retrospectiva
Ness et al. (2005)	Revisão de Literatura
Oliveira et al. (2010)	Revisão de Literatura
Pereira et al. (2021)	Revisão de Literatura
Poon et al. (2021)	Revisão de Literatura
Prata et al. (2022)	Revisão de Literatura
Primo et al. (2020)	Revisão de Literatura
Rana et al. (2019)	Revisão de Literatura
Reis et al. (2010)	Coorte Retrospectiva
Sibai et al. (2005)	Revisão de Literatura
Silasi et al. (2010)	Revisão de Literatura
Soares et al. (2019)	Revisão de Literatura
Sotiriadis et al. (2018)	Revisão de Literatura
Stegers et al. (2010)	Revisão de Literatura
Stepan et al. (2015)	Revisão de Literatura
Tan et al. (2018)	Coorte Retrospectiva
Tanner et al. (2021)	Revisão de Literatura
VanWijk et al. (2000)	Revisão de Literatura
Von Dadelszen et al. (2009)	Revisão de Literatura
Zeisler et al. (2016)	Coorte Retrospectiva
Zhong et al. (2015)	Revisão de Literatura

Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

3.1 Etiologia da pré-eclâmpsia

Em uma gestação habitual, a placenta desenvolve-se primariamente de células trofoblásticas, diferenciando-se em sincitiotrofoblasto, responsável pelas trocas materno-fetais e produção hormonal, e o citotrofoblasto, responsável pela invasão da decídua e das artérias espiraladas. Ocorrerá aumento do diâmetro dos vasos e conseqüentemente, aumento do fluxo sanguíneo. A partir de tal invasão, decorre uma interação gênica entre o binômio e de células da imunidade inata presentes na

interface materno-fetal que garantirão a tolerância imunológica e um desenvolvimento placentário efetivo. A garantia de uma homeostase adequada e do desenvolvimento angiogênico, dependem de quão eficaz se ocorre essa intersecção ocorre (FEBRASGO, 2021).

A etiologia da pré-eclâmpsia ainda não é totalmente elucidada e sua complexidade deve-se a um conjunto de alterações no organismo materno. No início do primeiro trimestre, ocorre uma placentação defeituosa associada a uma má adaptação hemodinâmica frente à gravidez. A má formação acarretará hipoperfusão placentária e posterior isquemia resultando na liberação de fatores não identificados, o fator X, que causará a disfunção vascular tardia da pré-eclâmpsia (VanWijk et al., 2000). A hipóxia intermitente e a reoxigenação em adição a citocinas e quimiocinas produzidas erroneamente, ainda causarão um estresse oxidativo do tecido placentário e a não invasão dos trofoblastos extravilosos no terço médio da parede uterina. Em consequência, as arteríolas espiraladas não são atingidas resultando em um suprimento sanguíneo placentário ineficaz e na baixa complacência das artérias uterinas bem como no seu remodelamento (Oliveira et al., 2010). Como resultado, tem-se uma disfunção endotelial generalizada, liberação de fatores vasoativos e inflamatórios, ativação do sistema de coagulação, redistribuição dos fluidos e um aumento desproporcional da pressão arterial sistêmica (Pereira et al., 2021)

Diante de tais alterações e com a progressão da gestação, no final do segundo e terceiro trimestre têm-se instalado um estado antiangiogênico no organismo materno que ocorre a partir da liberação excessiva das proteínas antiangiogênicas na circulação pela placenta (Erez et al., 2021). O sFlt-1 (tirosina quinase 1 semelhante ao fms solúvel) irá ligar-se e neutralizar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF) firmando ainda mais um desenvolvimento vascular deficitário e, conseqüentemente, uma placentação ineficiente (Pereira et al., 2021).

Ademais, acredita-se que há também, no terceiro trimestre, alteração relacionada a vasculopatia decidual (DV), comum à insuficiência placentária, incluindo restrição de crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia. A associação das lesões ateroscleróticas agudas com hipertrofia da camada média, endotélio edematoso e presença de linfócitos perivasculares na DV ocasionarão em uma pior evolução clínica, o aumento da PA diastólica, piora da função renal e, eventualmente, morte fetal perinatal (Rana et al., 2019).

Por fim, ainda há evidências de que alterações no sistema renina-angiotensina- aldosterona também podem estar relacionadas à patogênese da pré-eclâmpsia. A angiotensina II tem como efeito o aumento da pressão arterial através da vasoconstrição arteriolar via receptor de angiotensina II tipo I (AT1 -R). Na patogênese da pré-eclâmpsia, foram observados autoanticorpos circulantes do receptor tipo I da angiotensina II (AT1-AAAs) em grande quantidade. A ativação do receptor AT1-R, em combinação com mecanismos inflamatórios adicionais, corrobora para a gênese da doença (Linge et al., 2023).

3.2 Classificação

Durante muito tempo, a pré-eclâmpsia foi classificada como forma leve e grave, com base na presença de sintomas clínicos e/ou resultados laboratoriais que indicassem comprometimento importante dos órgãos-alvo. No entanto, recentemente, há controvérsias quanto a essa classificação, uma vez que a forma leve pode induzir uma falsa impressão de estabilidade. Assim, há uma grande chance de as gestantes desenvolverem resultados desfavoráveis de forma inesperada. Por outro lado, ao diagnosticar a pré-eclâmpsia como grave, pode-se inadvertidamente indicar a antecipação do parto e até mesmo induzir uma intervenção médica desnecessária (FEBRASGO, 2021).

Dessa forma, com base na compreensão da pré-eclâmpsia como uma síndrome e suas diversas consequências, essa condição passou a ser caracterizada sob uma nova perspectiva, baseando-se no momento da gestação em que os sintomas se manifestam (Reis et al., 2010). Essa classificação divide a doença em pré-eclâmpsia de início precoce (< 34 semanas) e de início tardio (\geq 34 semanas) (Von Dadelszen et al., 2003; Huppertz, 2008).

A pré-eclâmpsia de início precoce está frequentemente relacionada a um comprometimento do desenvolvimento da placenta e da circulação uteroplacentária que se manifestam através da anormalidade no Doppler das artérias uterinas, restrição de crescimento fetal e resultados maternos e perinatais desfavoráveis (Murphy & Stirrat, 2000; Ness & Sibai, 2006).

Em contrapartida, a pré-eclâmpsia de início tardio correlaciona síndromes metabólicas, inflamação e comprometimento endotelial crônicos. Nesse caso, o compartimento uteroplacentário normalmente não é acometido ou se apresenta pouco alterado e os desfechos tanto para mãe quanto para o feto são mais favoráveis por se aproximarem do termo. Contudo, isso não permite que a doença seja levada com menor seriedade (Sibai et al., 2005).

Apesar da baixa incidência de pré-eclâmpsia de início precoce num contexto generalizado, no Brasil, representa cerca de 40% dos casos da doença assistidos em serviços terciários (FEBRASGO, 2021).

3.3 Sinais de deterioração clínica na pré-eclâmpsia

Ao instituir o diagnóstico faz-se necessário a avaliação da presença ou não de sinais e sintomas clínicos de comprometimento e de exames laboratoriais evitando, assim, a deterioração progressiva do quadro. Os principais parâmetros que demandam monitorização e tratamento incluem: presença de crise hipertensiva; sinais de iminência de eclâmpsia (comprometimento do sistema nervoso); eclâmpsia (convulsões tônico-clônicas em gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia); síndrome HELLP (hemólise, comprometimento hepático e consumo de plaquetas); oligúria (diurese < 500 mililitros/24 horas); insuficiência renal (creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dL), dor torácica; e edema agudo de pulmão (ACOG, 2013).

3.4 Evolução diagnóstica

Nos últimos 20 anos, houve avanços significativos no diagnóstico da pré-eclâmpsia garantindo reconhecê-la precocemente e de forma precisa sendo fundamental para o tratamento adequado da comorbidade evitando complicações graves para o binômio.

Em 2000, o diagnóstico dessa doença ainda era baseado na tríade de critérios clínicos: hipertensão arterial, edema e proteinúria. Essa, era amplamente utilizada como referência para identificar a presença da doença durante a gravidez.

No mesmo ano, um grupo de especialistas que compunham o National High Blood Pressure Education Program (NHBPEWG) recomendou uma revisão desses critérios. Foi sugerido que o edema não fosse mais considerado um critério diagnóstico, pois é uma alteração comum na fisiologia da gravidez e podendo ocorrer em mulheres saudáveis durante a gestação. Essa recomendação teve como objetivo melhorar a especificidade do diagnóstico visto que os métodos diagnósticos disponíveis na época não eram altamente precisos e muitos casos não foram detectados ou tiveram seus diagnósticos errôneos (“Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy”, 2000).

Além disso, a declaração da Australasian Society for the Study of Hypertensive Disorders in Pregnancy (ASSHP) de 2000 foi a primeira a oferecer um diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia, que incluía a disfunção orgânica além da proteinúria. Disfunção renal, hepática, neurológica, hematológica e uteroplacentária foram consideradas diagnósticos de pré-eclâmpsia. Essa diretriz manteve um corte de 140/90mmHg para o diagnóstico de hipertensão na gravidez, pois estava “fora de 2 desvios padrão da pressão arterial média na população grávida normal” (Tanner et al., 2022).

Os critérios do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) de 2002 foram baseados no relatório NHBPEWG de 2000, definindo a pré-eclâmpsia como pressão arterial elevada mais proteinúria significativa. A disfunção orgânica ainda era considerada uma característica da “pré-eclâmpsia grave” (Tanner et al., 2022).

No ano de 2010, os exames de rotina durante a gravidez incluíam medições regulares da pressão arterial da gestante e

testes de urina para detectar a presença de proteínas, como a albumina. A pré-eclâmpsia era caracterizada por hipertensão com duas medições da pressão arterial sistólica (PA) ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg, com intervalo de 4 a 6 horas, juntamente com a presença de proteinúria, evidenciada por uma fita de urina com grau $\geq 1+$ ou uma excreção de proteína ≥ 300 mg em um período de 24 horas, ocorrendo após a 20ª semana de gestação em uma mulher previamente normotensa (Steegers et al., 2010; Silasi et al., 2010). Demais exames complementares também eram empregados para auxiliar no diagnóstico e avaliação da gravidade, exames de sangue para verificar a função hepática, renal e contagem de plaquetas.

Já em 2013, as diretrizes do ACOG tomaram uma direção para uma definição “inclusiva” da pré-eclâmpsia e deixaram de lado a dependência da proteinúria para diagnóstico. Agora, pautam-se em outras disfunções orgânicas já suficientes (Hypertension in Pregnancy, 2013). As atualizações do ISSHP, em 2014, seguiram a mesma linha. O que as diferem é a disfunção uteroplacentária com restrição do crescimento fetal pela ISSHP, enquanto a ACOG não inclui em suas diretrizes Hypertension in Pregnancy, 2013; Tranquilli et al., 2014). Há também outras diferenças diminutas, como o valor de referência para contagem de plaquetas ($<100.000/\mu\text{L}$ para ACOG, $<150.000/\mu\text{L}$ para ISSHP) e enzimas hepáticas (transaminases \geq duas vezes o limite superior do normal para ACOG, ≥ 40 UI/L para ISSHP (Brown et al., 2018). No ano de 2018 ambas as instituições publicaram novas diretrizes permanecendo praticamente inalteradas com relação às anteriores (Brown et al., 2018; ACOG, 2019).

Além disso, a proteinúria maciça (5 g/24 horas), disfunção útero-placentária e a restrição do crescimento fetal (RCF) não são mais consideradas características da doença grave. Isso ocorre porque a proteinúria maciça tem pouca correlação com o resultado, permitindo que a pré-eclâmpsia possa ser proteinúrica ou não proteinúrica, e a RCF é tratada de forma semelhante, independentemente do diagnóstico de pré-eclâmpsia. A oligúria também não é mais considerada uma característica de doença grave (Tranquilli et al., 2014).

Essa ampliação dos critérios diagnósticos tem como objetivo fornecer uma definição mais abrangente e sensível da pré-eclâmpsia na prática clínica, enquanto a proteinúria continua a ser um indicador importante para garantir a especificidade do diagnóstico em contextos científicos. O avanço no entendimento da fisiopatologia da pré-eclâmpsia tem levado a um aumento das possibilidades clínicas para a definição da doença e somam-se a novas estratégias para sua predição.

Atualmente, permanece a definição de hipertensão arterial como pressão arterial sistólica (PA) ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg, mas agora as medições devem ser realizadas em um ou dois intervalos de cinco minutos. Em relação a proteinúria, ainda se considera perda de 300 mg ou mais de urina em 24h (FEBRASGO, 2021). No entanto, hoje, devido a sua capacidade de proporcionar um diagnóstico mais rápido, considera-se realizar avaliações em amostra isolada de urina que possuam uma relação proteinúria/creatininúria igual ou superior a 0,3 mg/dL. Em contrapartida, a avaliação da presença de proteína em fita não é mais utilizada na avaliação principal, deixando para utilizá-la em casos em que não haja as possibilidades diagnósticas acima. Torna-se reagente na presença de pelo menos +1 desde que assegurada a qualidade do método (Rana et al., 2019).

Na ausência de proteinúria, a avaliação pode ser realizada, na presença de hipertensão, com sinais de disfunções orgânicas maternas sugestivas de pré-eclâmpsia descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Sinais de disfunções orgânicas no critério diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Sistema orgânico:	Sinais e sintomas:
Alterações Neurológicas	Cefaleia, estado mental alterado, cegueira, hiperreflexia com clônus, escotomas, turvamento visual, diplopia, convulsão
Comprometimento Renal	Creatinina > 1,1mg/dl
Disfunção hepática	Aumento de transaminases pelo > 2 vezes o limite superior normal; epigastralgia
Plaquetopenia	Contagem de plaquetas < 100.000/mm ³
Outros	Presença de edema pulmonar e/ou dor abdominal

Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

3.5 Biomarcadores

Diante da hipótese de que a alteração de fatores antiangiogênicos, possam estar relacionados com as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, foram incorporados outros marcadores e testes para ajudar na identificação precoce e mais precisa da PE.

Visto que há maiores concentrações do sFlt-1 e uma inibição do fator gênico PIGF, tem-se sugerido seu uso para o diagnóstico da pré-eclâmpsia. Estudos demonstraram que tais alterações possuiriam um valor preditivo positivo para a doença em comparação a gestantes híginas. Além disso, foi observado que gestantes de alto risco, possuíam uma relação sFlt-1/PIGF alteradas antes do início da pré-eclâmpsia (Sá et al., 2020).

Na pré-eclâmpsia de início precoce, foi notado que a relação sFlt-1/PIGF mudou 11 semanas antes do parto (Haggman et al, 2012). Outro estudo demonstrou que a relação sFlt-1/PIGF com um valor menor que 38 por pelo menos uma semana, descartaria a doença, independentemente da idade gestacional (Zeisler et al., 2016). Uma relação elevada seria aquela maior que 85 (pré-eclâmpsia de início precoce) ou maior que 110 (pré-eclâmpsia de início tardio), sendo um grande indicativo da patologia ou presença de distúrbios placentários. Caso haja uma relação severamente elevada, maior que 655 em pacientes com idade gestacional menor de 34 semanas e maior que 201 em idade gestacional a partir de 34 semanas, seria um forte indicativo de parto em 48 horas (Stepan et al., 2015).

A partir de um estudo prospectivo longitudinal, excluindo qualquer gestante que viesse a pesquisa, demonstrou-se o ponto de corte para PIGF (104,1) e para sFlt-1 (4671) revelando que, para uso no diagnóstico da pré-eclâmpsia, devemos utilizar como ponto de corte de 50,4 para a relação sFlt-1/PIGF. No entanto, o mesmo estudo mostra que esses marcadores não tiveram a acurácia diagnóstica esperada. Assim sendo, conclui-se que isoladamente nenhum desses parâmetros possuem sensibilidade e fatores preditivos suficientes para sua utilização clínica, mas podem ser utilizados para auxílio diagnóstico. (Sá et al., 2020). Novos estudos acerca do proposto ainda são necessários para se firmar a real importância desses marcadores para diagnóstico.

O PLGF, glicoproteína dimérica glicosilada secretada por células trofoblásticas, parte da família do fator VEGF, também tem sido usado na investigação da pré-eclâmpsia. Acredita-se que mulheres grávidas com concentrações menores desse fator no primeiro trimestre, podem desenvolver subsequentemente a doença (Poon et al., 2019). Estudos de meta-análise e revisão sistemática demonstraram que a análise do PLGF em comparação aos demais biomarcadores é superior (Zhong et al., 2015).

Já a proteína plasmática A (PAPP-A), proteína ligadora do fator de crescimento, da mesma forma, tem sido avaliada

como um possível marcador para o rastreamento da pré-eclâmpsia. Quando encontrado níveis séricos baixos de PAPP-A em gestantes entre 11-14 semanas, possivelmente seria capaz de prever precocemente o aparecimento da patologia e ainda correlacionar sua baixa concentração com as formas graves (Gomes et al., 2018). Embora seu uso seja bem estabelecido na triagem de trissomias 21,18 e 13, têm baixa sensibilidade e valor preditivo de 10-20% quando usada de forma isolada para diagnóstico (Poon et al, 2020). No entanto, quando combinada com Doppler, torna-se uma poderosa ferramenta. Essa combinação tem demonstrado taxas de predição de pré-eclâmpsia em torno de 70%, com uma taxa de falsos positivos de apenas 5% (Atis et al., 2011).

3.6 Marcador biofísico

Além de biomarcadores, o ultrassom com Doppler tem sido amplamente utilizado na investigação da pré-eclâmpsia pois permite correlacionar o fluxo das artérias uterinas com os estudos histológicos da doença avaliando sua gravidade clínica e fazendo a medição do índice de pulsatilidade da artéria uterina. A má placentação é vista através da impedância persistentemente alta no fluxo das artérias uterinas e é traduzida, no exame, como ondas anormais de velocidade de fluxo uteroplacentário (Poon et al, 2020). Avaliou-se uma melhora da previsão da doença, de 26,4% para 64,6%, quando o exame de Doppler é realizado durante o segundo trimestre ao invés do primeiro já que é nesse momento em que há uma invasão trofoblástica mais avançada da artéria espiralada (Pereira et al., 2021).

No contexto de triagem da pré-eclâmpsia, o índice de pulsatilidade torna-se vantajoso pois inclui o valor médio de todas as velocidades máximas do ciclo cardíaco em seu cálculo, possui maior estabilidade e não se aproxima do infinito (Sotiriadis et al., 2018). Estudos prévios demonstram que o IP médio da artéria uterina, como índice Doppler, é o estudo preferencial para prevenção e rastreio da pré-eclâmpsia no primeiro trimestre (Tan et al., 2018). Uma elevação do índice de pulsatilidade, a partir da 16ª semana, evidencia risco aumentado para desenvolvimento da comorbidade (Prata et al., 2022). Tal aumento está relacionado a uma má perfusão vascular e insuficiência da placenta (Lees et al., 2020).

Outro parâmetro importante é o índice de resistência (IR), que é calculado pela relação entre a diferença de velocidades entre a sístole e a diástole e a velocidade média durante o ciclo cardíaco. Foi observado um IR maior nas pacientes que desenvolveram a pré-eclâmpsia em relação às gestantes hípidas (Melchiorre et al., 2008). Por outro lado, um estudo que teve como critérios de inclusão gestantes normais, não correlacionou o aumento do IR com o aparecimento da doença já que nenhuma delas desenvolveu a pré-eclâmpsia (Costa et al., 2010).

Além disso, a avaliação do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias e na artéria umbilical fetal também é realizada por meio do Doppler. Alterações nos padrões de fluxo, como um aumento na velocidade diastólica ou uma redução na velocidade sistólica, podem indicar um comprometimento da circulação cerebral ou uma restrição do crescimento fetal, ambos relacionados à patologia.

Em resumo, a utilização do ultrassom com Doppler na avaliação da pré-eclâmpsia envolve a análise dos parâmetros de fluxo sanguíneo e padrões de velocidade nas artérias uterinas, cerebrais médias e umbilicais. Essa avaliação auxilia na detecção precoce, estratificação de risco e monitorização da pré-eclâmpsia, permitindo intervenções oportunas e um melhor gerenciamento da condição.

4. Conclusão

A pré-eclâmpsia é uma doença complexa e multifatorial que afeta a gestação, podendo ter graves consequências tanto para a mãe quanto para o feto. A falta de informações precisas sobre sua ocorrência no Brasil torna essa patologia ainda mais preocupante. Por isso, métodos de predição e diagnóstico precoces são essenciais para identificar gestantes de risco e iniciar

medidas preventivas adequadas.

A etiologia da pré-eclâmpsia envolve uma combinação de fatores, incluindo deficiências na placentação, disfunção vascular, estresse oxidativo e alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Essas alterações levam a uma disfunção endotelial generalizada, desequilíbrio na regulação dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos, e agravamento dos sintomas no terceiro trimestre.

A classificação da pré-eclâmpsia evoluiu para levar em consideração não apenas a gravidade dos sintomas, mas também o momento em que a doença se manifesta. A distinção entre pré-eclâmpsia de início precoce e de início tardio permite uma melhor compreensão da progressão da doença e auxilia na tomada de decisões clínicas.

A revisão integrativa da literatura realizada neste estudo destacou a importância de um diagnóstico mais precoce e preciso da pré-eclâmpsia para prevenir complicações maternas e fetais. Os avanços nos métodos diagnósticos ao longo do tempo têm contribuído para uma identificação mais eficiente da doença, permitindo intervenções oportunas e um melhor manejo da gestação.

Em suma, o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia é crucial para prevenir complicações adversas e garantir um bom prognóstico para mãe e filho. O conhecimento aprofundado dos mecanismos fisiopatológicos da doença, a implementação de métodos de predição eficazes e a atualização constante dos critérios diagnósticos são fundamentais para melhorar os resultados obstétricos e neonatais relacionados à pré-eclâmpsia.

Referências

- ACOG. (2019). Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*, 133(1), 1. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>
- ACOG. (2013). Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122 -31“
- Ananth, C. V., & Vintzileos, A. M. (2008). Medically Indicated Preterm Birth: Recognizing the Importance of the Problem. *Clinics in Perinatology*, 35(1), 53–67. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2007.11.001>
- Atis, A., Tandogan, T., Aydin, Y., Sen, C., Turgay, F., Eren, N., & Goker, N. (2011). Late pregnancy associated plasma protein A levels decrease in preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(7), 923–927. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.531320>
- Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C. et al. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, 72: 24-43.
- Costa, A. G., Spara, P., Costa, T. de O., & Tejo Neto, W. R. (2010). Índices de resistência e pulsatilidade das artérias uterinas no primeiro e segundo trimestres de gestações normais. *Radiologia Brasileira*, 43, 161–165. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842010000300006>
- Erez, O., Romero, R., Jung, E., Chaemsaitong, P., Bosco, M., Suksai, M., Gallo, D. M., & Gotsch, F. (2022). Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), S786–S803. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>
- FEBRASGO. (2021). Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia Comissão Nacional Especializada em Gestação de alto Risco. *Febrasgo*, 73.
- Gomes, H. C. dos S., Cabral, A. C. V., & Teixeira, P. G. (2018). Biomarkers used in predicting pre-eclâmpsia. *Revista Médica de Minas Gerais*, 28. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20180160>
- Huppertz, B. (2008). Placental Origins of Preeclampsia. *Hypertension*, 51(4), 970–975. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.107607>
- Hypertension in Pregnancy. (2013). *Obstetrics & Gynecology*, 122(5), 1122–1131. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000437382.03963.88>
- Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A. A., Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 298–312. <https://doi.org/10.1002/uog.22134>
- Linge, L. L., Sugulle, M., Wallukat, G., Dechend, R., & Staff, A. C. (2023). Circulating angiotensin II type I receptor – autoantibodies in diabetic pregnancies. *Journal of Reproductive Immunology*, 155, 103777. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103777>
- Lins, E. V. D., Oliveira, G. S., Quental, O. B. de, Santana, J. D., Elias, K. L., Souza, A. C. de, Santos, R. de C. P., Souza, K. C., & Medeiros, R. L. S. F. M. de. (2022). Hipertensão gestacional e o risco de pré-eclâmpsia. *Research, Society and Development*, 11(8), e29111831197. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31197>

- Melchiorre, K., Wormald, B., Leslie, K., Bhide, A., & Thilaganathan, B. (2008). First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm preeclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32(2), 133–137. <https://doi.org/10.1002/uog.5400>
- Murphy, D. J., & Stirrat, G. M. (2000). Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 19(2), 221–231. <https://doi.org/10.1081/prg-100100138>
- Ness, R. B., & Sibai, B. M. (2006). Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 195(1), 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.07.049>
- Oliveira, L. G. de, Karumanchi, A., & Sass, N. (2010). Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia*, 32(12), 609–616. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032010001200008>
- Pereira, M. M., Torrado, J., Sosa, C., Zócalo, Y., & Bia, D. (2021). Role of arterial impairment in preeclampsia: soul the paradigm shift? *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 320(5), H2011–H2030. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01005.2021>
- Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., McAuliffe, F., da Silva Costa, F., von Dadelszen, P., McIntyre, H. D., Kihara, A. B., Di Renzo, G. C., Romero, R., D'Alton, M., Berghella, V., Nicolaides, K. H., & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 145 Suppl 1(Suppl 1), 1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12820>
- Prata, LF da C., Jesus, DRS de, Rodrigues, G. da S., & Lucena, IEV (2022). O papel do doppler de artérias uterinas no rastreamento da pré-eclâmpsia: o papel do doppler da artéria uterina no rastreamento da pré-eclâmpsia. *Brazilian Journal of Health Review*, 5 (6), 22556–22567. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n6-056>
- Sá, C. P. N. de, Jiménez, M. F., Rosa, M. W., Arlindo, E. M., Ayub, A. C. K., Cardoso, R. B., Kreitchmann, R., & El Beitune, P. (2020). Evaluation of Angiogenic Factors (PlGF and sFlt-1) in Pre-eclampsia Diagnosis. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 42(11), 697–704. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713916>
- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation research*, 124(7), 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. (2000). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183(1), S1–S22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10920346/>
- Reis, Z. S. N., Lage, E. M., Teixeira, P. G., Porto, L. B., Guedes, L. R., Oliveira, É. C. L. de, & Cabral, A. C. V. (2010). Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia*, 32(12), 584–590. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032010001200004>
- Sibai, B., Dekker, G., & Kupferminc, M. (2005). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 365(9461), 785–799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17987-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17987-2)
- Silasi, M., Cohen, B., Karumanchi, S. A., & Rana, S. (2010). Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 37(2), 239–253. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2010.02.013>
- Soares T. da C., Santana L. C. B., Soares T. da C., Ferreira J. C. S. C., Luz A. de C., Vilarinho M. de F. S. B., Leal J. D. V., Oliveira V. A. de, Almeida J. R. de, Araújo V. S. de, & Andrade R. F. de. (2019). Fatores de risco relacionados a pré-eclâmpsia: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (20), e437. <https://doi.org/10.25248/reas.e437.2019>
- Sotiriadis, A., Hernandez-Andrade, E., da Silva Costa, F., Ghi, T., Glanc, P., Khalil, A., Martins, W. P., Odibo, A. O., Papageorghiou, A. T., Salomon, L. J., & Thilaganathan, B. (2018). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(1), 7–22. <https://doi.org/10.1002/uog.20105>
- Stegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*, 376(9741), 631–644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
- Stepan, H., Herraiz, I., Schlembach, D., Verlohren, S., Brennecke, S., Chantraine, F., Klein, E., Lapaire, O., Llubra, E., Ramoni, A., Vatish, M., Wertaschnigg, D., & Galindo, A. (2015). Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 45(3), 241–246. <https://doi.org/10.1002/uog.14799>
- Tan, M. Y., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Greco, E., Wright, A., Maclagan, K., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2018). 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 in Obstetrics & Gynecology*, 51(6), 743–750. <https://doi.org/10.1002/uog.19039>
- Tanner, M. S., Davey, M.-A., Mol, B. W., & Rolnik, D. L. (2022). The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), S835–S843. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1371>
- VanWijk, M. J., Kublickiene, K., Boer, K., & VanBavel, E. (2000). Vascular function in preeclampsia. *Cardiovascular Research*, 47(1), 38–48. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00087-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00087-0)
- Von Dadelszen, P., Magee, L. A., & Roberts, J. M. (2003). Subclassification of Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 22(2), 143–148. <https://doi.org/10.1081/prg-120021060>
- Zeisler, H., Llubra, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S. P., Stepan, H., Allegranza, D., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., & Verlohren, S. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England Journal of medicine*, 374(1), 13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
- Zhong, Y., Zhu, F., & Ding, Y. (2015). Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0608-y>