

Fatores angiogênicos e antiangiogênicos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e seu uso na prática obstétrica atual

Angiogenic and antiangiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and its use in current obstetrics practice

Factores angiogénicos y antiangiogénicos en la fisiopatología de la preeclampsia y su uso en la práctica obstétrica actual

Guilherme R. de Jesús,* Nilson R. de Jesús, Flávia C. dos Santos, Camila S. Oliveira, Roger A. Levy, Luís Cristóvão de M. S. Pôrto, Evandro M. Klumb

Resumo

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materna, morte perinatal, parto pré-termo e restrição de crescimento intrauterino. Apesar de a maioria das gestantes apresentar um bom desfecho, o atraso no seu diagnóstico pode favorecer a evolução para sua forma mais grave, a eclâmpsia. Um grande número de pesquisas já foi publicado sobre este assunto, no entanto, a etiologia da pré-eclâmpsia continua desconhecida. O estudo dos fatores angiogênicos, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF), e dos fatores antiangiogênicos, como o receptor FMS-like tirosina quinase-1 solúvel (sFlt-1), permitiu a ampliação do conhecimento sobre a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Pacientes analisadas após o diagnóstico de pré-eclâmpsia possuíam níveis séricos maiores de sFlt-1 e menores de PIGF e VEGF que o grupo controle pareado por idade gestacional. O sFlt-1 funciona como antagonista ao se ligar aos fatores angiogênicos e prevenir a interação com seus receptores de superfície celular. Essas alterações foram mais pronunciadas quando a paciente apresentou pré-eclâmpsia precoce (< 34 semanas) ou restrição do crescimento intrauterino. Estes fatores já estão sendo utilizados no rastreamento da doença no primeiro trimestre de gestação, principalmente para as apresentações precoces da doença, e mostraram-se promissores para o auxílio no diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e doenças que apresentam o quadro clínico similar, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Esta doença autoimune acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva e está associada a resultados gestacionais adversos. Poucos estudos avaliaram os fatores angiogênicos e antiangiogênicos em gestantes com LES. Aparentemente, há um aumento do sFlt-1 em pacientes com LES e pré-eclâmpsia, entretanto, os resultados ainda não podem ser aplicados na prática clínica considerando a escassez de dados. Estudos prospectivos em gestantes com LES estão sendo desenvolvidos para o diagnóstico diferencial de síndromes hipertensivas durante a gestação, podendo influenciar diretamente a assistência prestada às gestantes de alto risco.

Descritores: Pré-eclâmpsia; Lúpus eritematoso sistêmico; Fatores de crescimento do endotélio vascular; Nefrite lúpica; Hipertensão.

Abstract

Pre-eclampsia is a leading cause of maternal morbidity and mortality, perinatal death, premature birth and intrauterine growth restriction. Although most of women present a good outcome, the delay in diagnosis may contribute to the evolution to a more severe form, eclampsia. A large number of studies have been published on this subject, yet the etiology of pre-eclampsia remains unknown. The study of angiogenic factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF), and antiangiogenic factors, such as soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), allows the expansion of knowledge about the pathophysiology of pre-eclampsia. Patients analyzed after diagnosis of pre-eclampsia had higher serum levels of sFlt-1 and lower PIGF and VEGF than the control group matched for gestational age. sFlt-1 acts as antagonist as it binds to angiogenic factors and prevents their interaction with cell surface receptors. These changes were more pronounced when the patient developed early pre-eclampsia (< 34 weeks) or intrauterine growth restriction. These factors are

already being used for prediction of the disease in the first trimester, especially the early presentations of the disease, and are promising to help in the differential diagnosis between pre-eclampsia and diseases that have similar clinical picture, such as systemic lupus erythematosus (SLE). This autoimmune disease affects mainly women of reproductive age and is associated with adverse pregnancy outcomes. Few studies have evaluated the angiogenic and antiangiogenic factors in women with SLE. Apparently, there is an increased sFlt-1 in patients with SLE and pre-eclampsia, however the results can not yet be applied in clinical practice considering the paucity of data. Prospective studies in pregnant women with SLE are being developed for the differential diagnosis of hypertensive disorders during pregnancy, and may directly influence the support provided to women with high risk pregnancy.

Keywords: Pre-eclampsia; Lupus erythematosus, systemic; Vascular endothelial growth factors; Lupus nephritis; Hypertension.

Resumen

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad materna, muerte perinatal, parto pretérmino y restricción de crecimiento intrauterino. A pesar de que la mayoría de las gestantes llegan a buen término, el atraso en el diagnóstico puede favorecer la evolución a su forma más grave, la eclampsia. Un gran número de investigaciones ya fue publicado sobre este asunto, aun así, la etiología de la preeclampsia continua desconocida. El estudio de los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), y dos factores antiangiogénicos, como el receptor fms-like tirosina kinasa-1 soluble (sFlt-1), permitió la ampliación del conocimiento sobre la fisiopatología de la preeclampsia. Pacientes analizadas después del diagnóstico de preeclampsia poseían niveles séricos mayores de sFlt-1 y menores de PIGF y VEGF que el grupo control pareado por edad gestacional. El sFlt-1 funciona como antagonista al unirse a los factores angiogénicos y prevenir la interacción con sus receptores de superficie celular. Estas alteraciones fueron más pronunciadas cuando la paciente presentó preeclampsia precoz (< 3 semanas) o restricción del crecimiento intrauterino. Estos factores ya están siendo utilizados en el seguimiento de la enfermedad en el primer trimestre de gestación, principalmente para las presentaciones precoces de la enfermedad, y se mostraron alentadores para el auxilio en el diagnóstico diferencial entre preeclampsia y enfermedades que presentan un cuadro clínico similar, como el lupus eritematoso sistémico (LES). Esta enfermedad autoinmune afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y está asociada a resultados gestacionales adversos. Pocos estudios evaluaron los factores angiogénicos y antiangiogénicos en gestantes con LES y preeclampsia, sin embargo, los resultados todavía no pueden ser aplicados en la práctica clínica considerando la escasez de datos. Estudios prospectivos en gestantes con LES están siendo desarrollados para el diagnóstico diferencial de síndromes hipertensivos durante la gestación, pudiendo influenciar directamente la atención prestada a las gestantes de alto riesgo.

Palabras clave: preeclampsia; lupus eritematoso sistémico; factores de crecimiento del endotelio vascular; nefritis lúpica; hipertensión.

Introdução

A pré-eclâmpsia é uma desordem multifuncional de causa desconhecida que é exclusiva da gestação humana. É caracterizada pela resposta vascular anormal à placentação, levando ao aumento da resistência vascular periférica e da agregação plaquetária, à ativação do sistema de coagulação e à disfunção endotelial. Os achados clínicos de pré-eclâmpsia podem manifestar-se como uma síndrome materna (hipertensão e proteinúria com ou sem outras anormalidades multissistêmicas) ou uma síndrome fetal (restrição do crescimento intrauterino, oligodramnia, oxigenação deficiente).¹ Na prática clínica, a síndrome materna é provavelmente mais de uma patologia, com grandes diferenças entre a pré-eclâmpsia que

ocorre próximo ao termo, sem envolvimento fetal demonstrável, e a pré-eclâmpsia associada com baixo peso ao nascer e parto prematuro.²

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbilidad materna, morte perinatal, parto pré-termo e restrição de crescimento intrauterino. Apesar de um bom desfecho para a maioria das gestantes, o atraso no seu diagnóstico pode favorecer a evolução para sua forma mais grave – a eclâmpsia –, caracterizada por uma ou mais convulsões sobrepostas aos achados de pré-eclâmpsia. Enquanto nos países desenvolvidos a frequência de eclâmpsia é de 1:2.000 gestações, nos países em desenvolvimento pode chegar até a 1:100 gestações. Calcula-se que pacientes gestantes em países desenvolvidos apresentam um risco médio de mortalidade por causas

obstétricas durante a vida de 1:4.000 a 1:10.000, enquanto nos países com baixa renda esse risco varia entre 1:15 e 1:50, apresentando uma taxa de mortalidade 100 a 200 vezes maior que na Europa e América do Norte.³

O presente estudo tem por objetivo revisar o papel dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e discutir propostas de uso destes marcadores na prática obstétrica atual, principalmente na predição da doença e no diagnóstico diferencial com outras patologias.

Fatores angiogênicos e antiangiogênicos na fisiopatologia e no diagnóstico da pré-eclâmpsia

Um grande número de pesquisas já foi publicado sobre este assunto, contudo a etiologia da pré-eclâmpsia continua desconhecida. Existem duas correntes de pensamento atuais: o modelo isquêmico, no qual a isquemia e a reperfusão levam a um estresse oxidativo e à doença vascular; e o modelo imunológico, que considera uma má adaptação imune maternopaternal, isto é, uma reação aloimune materna disparada pela rejeição do aloenxerto fetal.¹

A disfunção endotelial generalizada pode ser responsável por todos os aspectos clínicos encontrados na pré-eclâmpsia, e a identificação de fatores circulantes que servem como mediadores desta disfunção tornou-se assunto de grande interesse nas últimas décadas. Diversos grupos publicaram alterações em citocinas, fatores de crescimento e químicos, como fator de necrose tumoral-alfa, Interleucina (IL-6, IL-1 α , IL-1 β), Fas Ligand, produtos lipídicos oxidados, neuroquinina-B e dimetil arginina assimétrica (ADMA), que são liberados pela placenta e/ou outras fontes maternas na pré-eclâmpsia.⁴

Independentemente do modelo proposto como causa da pré-eclâmpsia, sabe-se que na gestação normal existe uma interação do trofoblasto endovascular e dos leucócitos decíduais, especialmente células *natural-killer*, resultando na liberação de mitógenos responsáveis pela angiogênese necessária para o desenvolvimento placentário, principalmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endotelial growth factor*) e o fator de crescimento placen-

tário (PIGF, do inglês *placental growth factor*). Concentrações elevadas de VEGF livre também são importantes para manter em repouso o endotélio, apesar do estresse inflamatório típico que envolve uma gestação normal. Outras funções do VEGF incluem induzir a produção de óxido nítrico e prostaciclina vasodilatadoras pelas células endoteliais, reduzindo o tônus vascular e a pressão arterial; promover a recuperação glomerular de glomerulonefrite e microangiopatia trombótica; e aumentar a permeabilidade vascular. Estudos sobre fatores antiangiogênicos demonstraram que o bloqueio de seus sinalizadores resultou em hipertensão e proteinúria. Considerando estes dados, o VEGF apresenta um papel importante não apenas na regulação da pressão sanguínea, mas também em manter a integridade da barreira de filtração glomerular durante a gestação.^{5,6}

O PIGF, membro da família VEGF, possui uma função significativa na neovascularização em adultos, contribuindo na cicatrização de feridas através da angiogênese, além de promover quimiotaxia de monócitos, crescimento de vasos colaterais, mobilização de células precursoras na medula óssea e aumento da atividade do VEGF.⁷ O VEGF e PIGF expressam seus efeitos quando se ligam aos receptores VEGF Flt-1 da membrana da célula endotelial ou dos monócitos.

Maynard e colaboradores estudaram o perfil genético de tecido placentário em mulheres com e sem pré-eclâmpsia e constataram que o mRNA do receptor fms-like tirosina quinase-1 solúvel (sFlt-1, do inglês *soluble FMS-like tyrosine kinase-1*) encontrava-se com expressão aumentada nas mulheres com pré-eclâmpsia. O sFlt-1 é uma variante do receptor VEGF Flt-1 que não possui domínios transmembrana e citoplasmáticos. Livre na circulação atua como potente antagonista do VEGF e PIGF, apresentando, assim, um perfil antiangiogênico. Seu papel fisiológico, no entanto, ainda não está bem estabelecido. Sabemos que ele é normalmente encontrado na circulação de homens e mulheres, é produzido por células endoteliais e monócitos e sua produção é aumentada quando estas duas células são ativadas.⁸

Continuando seu estudo, Maynard e colaboradores formularam a hipótese que o sFlt-1 circulante em excesso secretado pela placenta na pré-eclâmpsia levaria a disfunção endotelial, hipertensão e proteinúria ao antagonizar o VEGF

e PIGF circulantes. Eles demonstraram que os níveis séricos de sFlt-1 medidos pelo método ELISA (do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) em pacientes com pré-eclâmpsia era maior que os de gestantes com pressão normal, chegando o aumento a 5 vezes no caso de pré-eclâmpsia grave.⁵ Este achado foi confirmado por outros autores.⁹

Considerando que o sFlt-1 funciona como antagonista ao ligar-se aos fatores angiogênicos e prevenir a interação com seus receptores de superfície celular, foi demonstrado nesse grupo de pacientes que os valores séricos das frações livres de VEGF e PIGF estavam reduzidos proporcionalmente ao aumento de sFlt-1. Por fim, utilizando um modelo animal no qual foi administrado um adenovírus recombinante produtor de sFlt-1, houve desenvolvimento de hipertensão e proteinúria em ratas gestantes e não gestantes, inclusive com análise histopatológica renal evidenciando endoteliose glomerular, lesão característica da pré-eclâmpsia.⁵

Posteriormente a este estudo, Levine utilizou o banco de soros de um estudo prospectivo randomizado anterior (*Calcium for Preeclampsia Prevention – CPEP*) e comparou os valores de sFlt-1, PIGF e VEGF das pacientes com pré-eclâmpsia pareadas com pacientes normotensas de mesma idade gestacional na primeira coleta sérica (120 casos e 120 controles), utilizando o mesmo procedimento de Maynard (método ELISA). O autor comprovou que as pacientes analisadas após o diagnóstico de pré-eclâmpsia possuíam níveis séricos maiores de sFlt-1 e menores de PIGF e VEGF que o grupo controle. Depois, em uma análise longitudinal, ele observou que, durante a gestação normal, a concentração de sFlt-1 manteve-se constante até 33 a 36 semanas, apresentando posterior subida semanal até o parto; a de PIGF manteve-se constante nos dois primeiros trimestres, apresentou pico entre 29 a 32 semanas e posterior queda contínua; o VEGF manteve-se baixo durante toda gestação.¹⁰

Avaliando o grupo de pacientes com pré-eclâmpsia, Levine relatou que, antes do diagnóstico, houve elevação da concentração de sFlt-1 entre 21 e 24 semanas de gestação, sendo esta elevação mais rápida de 11 a 9 semanas antes da abertura do quadro, chegando ao pico 5 semanas antes e mantendo-se neste patamar até o diagnóstico. Os níveis de PIGF encontrados foram menores a partir

das 13 a 16 semanas e também apresentaram queda 11 a 9 semanas antes do diagnóstico, com redução substancial nas 5 semanas antes do aparecimento de hipertensão ou proteinúria. As concentrações de VEGF mantiveram-se baixas durante toda a gestação sem diferença entre os grupos, exceto nos casos de coleta de material entre 37 e 41 semanas das pacientes que posteriormente desenvolveram pré-eclâmpsia e nos casos em que o soro foi colhido entre 21 e 32 semanas e até 5 semanas antes do aparecimento do quadro. Essas alterações foram mais pronunciadas quando a paciente apresentou pré-eclâmpsia precoce (< 34 semanas) ou restrição do crescimento intrauterino.¹⁰

O autor sugere que, fisiologicamente, o estado pró-angiogênico do segundo trimestre (aumento de PIGF com sFlt-1 baixo) seria convertido para um estado antiangiogênico (aumento do sFlt-1 e queda do PIGF e VEGF), sendo que nas pacientes com pré-eclâmpsia esta conversão seria mais precoce e abrupta, como um exagero do processo normal de controle do crescimento e funcionamento placentário.¹⁰

Alguns autores já relataram a associação do sFlt-1 com disfunção miocárdica em pacientes com PE e miocardiopatia periparto. A função cardíaca avaliada de forma não invasiva através do índice de performance miocárdica (IPM) demonstrou uma disfunção diastólica em pacientes com pré-eclâmpsia quando comparadas com gestantes sem doenças, sendo que esta alteração do IPM estava correlacionada com os níveis circulantes de sFlt-1. Ratos expostos ao sFlt-1 durante 3 semanas apresentaram queda significativa da densidade vascular e fração de encurtamento miocárdico identificados através de ecocardiografia, resultando em insuficiência cardíaca e corroborando a teoria inicialmente proposta. Além disso, pacientes que desenvolveram miocardiopatia periparto apresentaram valores séricos de sFlt-1 maiores que controles quatro a seis semanas após o parto, enquanto geralmente há normalização deste marcador entre 48 a 72 horas após o parto.¹¹ Os resultados expostos sugerem que o sFlt-1 também pode apresentar um papel no aumento do risco cardiovascular, especialmente relacionado à disfunção cardíaca.

Diversos autores continuaram esta linha de pesquisa, estudando fatores angiogênicos e antiangiogênicos urinários,^{12,13} a associação dos fa-

tores séricos com achados ultrassonográficos¹⁴⁻¹⁶ e principalmente a possibilidade de utilizar estes marcadores como preditores da pré-eclâmpsia.¹⁷⁻¹⁹ Entre estas novas aplicações, sem dúvidas a predição da pré-eclâmpsia no primeiro trimestre da gestação, especialmente a sua forma grave e precoce, é a mais promissora e já está sendo utilizada na prática clínica em alguns países,²⁰ inclusive no Brasil.

Fatores angiogênicos e antiangiogênicos na predição da pré-eclâmpsia

Em uma série de trabalhos realizados no King's College, em Londres, um grupo de pesquisa investigou prospectivamente marcadores identificados em gestações únicas entre 11 e 13 semanas que estariam associados com o futuro desenvolvimento de pré-eclâmpsia. A associação de características maternas com marcadores biofísicos, avaliados através da dopplerfluxometria das artérias uterinas, e marcadores laboratoriais, incluindo o PIGF, foi capaz de detectar 91% dos casos de pré-eclâmpsia precoce (antes de 34 semanas) e 60,9% dos casos de pré-eclâmpsia que ocorrem no termo, com uma taxa de falso positivo de 5%.²⁰

Apesar da queda da taxa de detecção nos casos mais tardios, o benefício na identificação dos casos precoces é significativo, visto que a incidência de resultados adversos maternos e fetais está inversamente relacionada com a idade gestacional do surgimento da doença.²⁰

Fatores angiogênicos e antiangiogênicos no diagnóstico diferencial da pré-eclâmpsia

Além da dificuldade de predição e de entendimento da fisiopatologia, a pré-eclâmpsia apresenta semelhança clínica e laboratorial com várias patologias obstétricas, clínicas e cirúrgicas, como por exemplo o fígado gorduroso agudo da gravidez, a púrpura trombocitopênia trombótica, a síndrome hemolítica urêmica, a sepse e a reativação do lúpus eritematoso sistêmico (LES). O tratamento difere entre estas patologias e o diagnóstico incorreto pode levar a uma elevada morbimortalidade materna e fetal.²¹

Entre as patologias mencionadas, o LES merece atenção especial. É uma doença autoi-

mune caracterizada pelo depósito de complexos antígeno-anticorpo nos capilares e em diversas vísceras. A maioria das pacientes com LES está em idade reprodutiva (entre 26 e 40 anos), e os achados clínicos podem ser leves ou graves com acometimento de múltiplos órgãos, incluindo rim (nefrite), pulmão (pleurite ou pneumonite), fígado (hepatite) e cérebro.²² Entre as pacientes com nefrite lúpica, os achados clínicos e laboratoriais são semelhantes àquelas com pré-eclâmpsia grave, apresentando hipertensão, proteinúria e edema.²³ A exacerbação grave do LES pode ocorrer em 25-30% das gestantes, inclusive podendo ocorrer pela primeira vez durante a gravidez ou no período pós-parto. O tratamento inclui o uso de corticosteroides, hidroxicloroquina e outras drogas imunossupressoras.²²

Em uma revisão sistemática recente de 2751 gestações em 1842 pacientes com LES, foi encontrada reativação da doença em 25,6% dos casos, hipertensão em 16,3%, nefrite em 16,1%, pré-eclâmpsia em 7,6%, eclâmpsia em 0,8% e prematuridade em 39,4% dos partos. Houve associação positiva entre parto prematuro e nefrite ativa, assim como entre hipertensão e nefrite ativa ou história de nefrite.²⁴

A revisão de 76 gestações em 63 pacientes com lúpus no Hospital Universitário Pedro Ernesto encontrou resultados semelhantes. 15% das pacientes desenvolveram pré-eclâmpsia, 30% hipertensão arterial, 27% dos fetos apresentaram sofrimento fetal crônico e 14 pacientes precisaram aumentar corticoesteroides durante a gestação. O parto ocorreu numa idade gestacional média de 35 semanas e foi notado um aumento do óbito fetal em pacientes com nefrite comparados quando comparado com pacientes sem nefrite (37% x 12,2%).²⁵

Além dos resultados adversos maternos e perinatais associadas à pré-eclâmpsia e ao LES, o diagnóstico diferencial entre as duas condições é complexo: ambas podem apresentar aumento de proteinúria, hipertensão, trombocitopenia e deteriorização da função renal. A queda do complemento sérico, esperada durante a atividade do LES e que poderia auxiliar no diagnóstico diferencial, pode estar mascarada pelo aumento fisiológico da gestação. Há, portanto, necessidade de melhorar a acurácia do diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e LES com nefrite. A medida

dos marcadores angiogênicos e antiangiogênicos como sFlt-1 e PlGF torna-se promissora para este papel, mas estudos ainda são aguardados.²⁶

Até o momento, apenas um estudo caso-controle contendo pacientes gestantes com LES estudou as medidas de sFlt-1 em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia, encontrando concentrações elevadas em comparação às pacientes com LES sem diagnóstico de pré-eclâmpsia. No entanto, o estudo é pequeno (18 casos e 34 controles), não avalia pacientes com nefrite lúpica e não mediu os títulos dos fatores angiogênicos VEGF e PlGF.²⁷

Um relato de caso publicado sugere o possível uso dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos como diagnóstico diferencial entre reativação do LES e pré-eclâmpsia. Uma gestante com diagnóstico prévio de LES e nefrite foi internada com quadro de hipertensão progressiva, trombocitopenia e piora na proteinúria. Tendo em vista o diagnóstico inicial de reativação da doença de base, a paciente foi tratada com corticoesteroides mas não ocorreu melhora do quadro e houve evolução para o óbito fetal. Após o parto, a rápida melhora clínica sugeriu a hipótese de pré-eclâmpsia e a análise dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos séricos coletados no momento da internação foi compatível com este diagnóstico, revelando o sFlt-1 acima do percentil 95 para a idade gestacional com o PlGF abaixo do nível de detecção para o exame (menor que o percentil 1).²⁸

Conclusões

O estudo dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos durante a gestação permitiu um melhor entendimento sobre a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, uma das principais causas de morbimortalidade materna e de resultado perinatal adverso.¹ Nesta doença exclusiva da gestação, a elevação da citocina antiangiogênica sFlt-1 promove o bloqueio das citocinas angiogênicas VEGF e PlGF, resultando em disfunção endotelial, hipertensão e proteinúria.^{5,10} Além de melhorar o diagnóstico da pré-eclâmpsia, estes marcadores estão sendo estudados na predição da doença, principalmente para as apresentações precoces da doença, e no auxílio ao diagnóstico diferencial com doenças clínicas e laboratorialmente semelhantes.²¹

Um estudo prospectivo para avaliação dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos em ges-

tantes com LES encontra-se em andamento no Hospital Universitário Pedro Ernesto, visando utilizar estes marcadores no diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e nefrite lúpica. Os resultados deste estudo poderão influenciar diretamente a assistência prestada a esse grupo de gestantes de alto risco.

Referências

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
2. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG*. 2004;111(4):298-302.
3. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull*. 2003;67:161-76.
4. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(9):2440-8.
5. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58.
6. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(2):239-53.
7. Robak E, Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Wierzbowska A, Robak T. Circulating proangiogenic molecules PlGF, SDF-1 and sVCAM-1 in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*. 2007;18(4):181-7.
8. Barleon B, Reusch P, Totzke F, Herzog C, Keck C, Martiny-Baron G, et al. Soluble VEGFR-1 secreted by endothelial cells and monocytes is present in human serum and plasma from healthy donors. *Angiogenesis*. 2001;4(2):143-54.
9. 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.
10. 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.
11. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012;485(7398):333-8.
12. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA*. 2005;293(1):77-85.
13. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, Richman S, Guller S, Lockwood CJ, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify

- women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):734-41.
14. Stepan H, Walther T. Questionable role of the angiotensin II receptor subtype I autoantibody in the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension.* 2007;50(1):e3; author reply e4. Epub 2007 May 14.
 15. Schlembach D, Wallner W, Sengenberger R, Stiegler E, Mortl M, Beckmann MW, et al. Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood: correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(4):407-13.
 16. Crispi F, Dominguez C, Llubra E, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):201-7.
 17. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):770-5.
 18. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9-23.
 19. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):326 e1-13.
 20. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74.
 21. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):196-205.
 22. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(6):643-50.
 23. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3941-6.
 24. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.
 25. Klumb E M, Barros L M S, Romeiro L, Jesús N R, Levy R A and Albuquerque E M N. Impacto da nefrite sobre os resultados gestacionais de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(3):107-13.
 26. Day CJ, Lipkin GW, Savage CO. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):344-7.
 27. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(4):631-4.
 28. Rhee JS, Young BC, Rana S. Angiogenic factors and renal disease in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2011;2011:281391.
- Guilherme R. de Jesús**
Disciplina de Obstetrícia. Departamento de Obstetrícia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Nilson R. de Jesús**
Disciplina de Obstetrícia. Departamento Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Flávia C. dos Santos**
Disciplina de Obstetrícia. Departamento de Obstetrícia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Camila S. Oliveira**
Disciplina de Reumatologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Roger A. Levy**
Disciplina de Reumatologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Luís Cristóvão de M. S. Pôrto**
Disciplina de Histologia e Embriologia. Departamento de Histologia e Embriologia. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Evandro M. Klumb**
Disciplina de Reumatologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.