



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

O papel da fluxometria das artérias uterinas no 2º trimestre da gravidez, na era do rastreio da pré-eclâmpsia.

Teresa Maria Silva

Orientado por:

Professora Doutora
Susana Santo

Co-Orientado por:

Dra. Maria Carvalho
Afonso

Julho 2021

1. Resumo

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome relacionada com a gravidez e que se associa a morbidade materna e perinatal importante. Desde a publicação do estudo ASPRE em 2017, as grávidas com risco aumentado de PE antes das 37 semanas identificadas durante o rastreio da PE do 1º trimestre, devem iniciar profilaxia com aspirina 150mg/dia. Esta medida permite diminuir a incidência de PE antes das 34 e 37 semanas. Paralelamente, encontra-se estabelecido que os factores de risco maternos e os biomarcadores envolvidos na PE antes das 37 semanas, são semelhantes aos envolvidos na restrição de crescimento fetal (RCF) em mulheres sem PE. Tradicionalmente, o índice de pulsabilidade (IP) médio das artérias uterinas (AUt) acima do percentil 95, entre as 20-24 semanas, é usado para identificar gestações com risco aumentado de RCF. Contudo, o risco de RCF em grávidas com baixo risco de PE e alteração da fluxometria das artérias uterinas às 20-24 semanas está mal estabelecido. Assim, o objetivo deste trabalho é compreender o papel do IP AUt entre as 20-24 semanas numa população de mulheres com baixo risco de PE às 11-13 semanas de gestação. Realizou-se um estudo retrospectivo entre 2018 e 2020 que incluiu gestações de feto único com baixo risco de PE no 1º trimestre e que realizaram avaliação das artérias uterinas entre as 20-24 semanas. A amostra foi dividida em 2 grupos de acordo com IP médio das AUt igual ou acima do percentil 95 (grupo de estudo). O desfecho primário foi a taxa de recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 e de RCF. Foram incluídas no estudo 439 mulheres e destas 41 (9,3%) tinham IP médio AUt elevado entre as 20-24 semanas. As características maternas, os fatores bioquímicos e os parâmetros biofísicos foram semelhantes entre ambos os grupos, à exceção dos valores MoM do PAPP-A, que foram inferiores, e do IP AUt, que foi superior, no grupo em estudo. Não houve diferenças entre os grupos no que toca aos desfechos primários. Assim, este estudo sugere que em mulheres com baixo risco de PE às 11-13 semanas e com o IP médio das AUt elevado entre as 20-24 semanas, não há um aumento da proporção de fetos com RCF ou recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10.

Palavras chave: Pré-eclâmpsia; gravidez; doppler das artérias uterinas; restrição ao crescimento fetal; pequeno para a idade gestacional;

2. Abstract

Pre-eclampsia (PE) is a pregnancy related syndrome associated with an increased risk of maternal and perinatal morbidity. Since publication of ASPRE trial, screening for PE at 11-13 weeks of gestation and start prophylactic aspirin 150mg/day has become the state of the art to reduce the incidence of preterm PE. Additionally, it is well established in literature that preterm small for gestational age (SGA) and fetal growth restricted (FGR) babies in the absence of PE, are associated with similar maternal factors and biomarkers profile as in preterm PE. Traditionally, we use the mean uterine artery (UtA) pulsatility index (PI) at 20-24 weeks' above 95 centile to identify women with higher risk of developing SGA/FGR babies. Nevertheless, the risk of FGR babies in pregnant women with low risk of PE and changes in UtA Doppler at 20-24 weeks is not known. The aim of this study is to determine the role of second-trimester UtA Doppler in a population of women with low risk of PE at 11-13 weeks of gestation. This was a retrospective study that included all women with a singleton pregnancy between 2018 and 2020, with low risk of PE at 11-13 weeks of gestation. In all cases UtA Doppler was assessed during routine 20-24 weeks scan and was considered abnormal if UtA PI above 95 centile for gestational age. Women were divided in two groups – normal or high UtA Doppler PI (study group). The primary outcome was the rate of newborns with weight below 10th centile and FGR fetuses. Complete data was available for 439. Of these, 41 (9,3%) had high UtA Doppler PI at 20-24 weeks. Maternal characteristics, biochemical factors and biophysical parameters were similar between groups, except for PAPP-A MoM values which were lower, and UtA PI which was higher, in the study group. Regarding the primary outcome, the rate of newborns with weight below 10th centile and FGR was similar between groups. This preliminary study suggests that in women with low risk of PE at 11-13 weeks, the proportion of newborns with weight below 10th centile and FGR is not increased if UtA Doppler PI is above the 95 centile between 20-24 weeks.

Key- words: Preeclampsia; pregnancy; uterine artery doppler; fetal growth restriction; small for gestacional age;

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

3. Índice

Abreviaturas	5
Introdução	6
Materiais e Métodos	10
Resultados	12
Discussão	17
Agradecimentos.....	20
Bibliografia.....	21

4. Abreviaturas

PE: Pré-eclâmpsia

RCF: Restrição do crescimento fetal

PLGF: Fator de crescimento placentário

PAPP-A: Proteína plasmática A associada à gravidez

sFLT1: FMS-like tirosina cinase solúvel-1

VEGF: Fator de crescimento vascular endotelial

PAM: Pressão arterial média

IP AUT: Índice de Pulsatibilidade das artérias uterinas

AAS: Ácido acetilsalicílico

RN: Recém-nascido

PN: Peso à nascença

PIG: Pequenos para a Idade Gestacional

PFE: Peso fetal estimado

IMC: Índice de massa corporal

LES: Lúpus eritematoso sistémico

FIV: Fertilização in vitro

PMA: Procriação medicamente assistida

DPPNI: Descolamento prematuro da placenta normalmente inserida

5. Introdução

O desenvolvimento placentário é um processo de regulação complexa, essencial para o normal crescimento fetal e para a manutenção de uma gravidez. Dentro das funções da placenta destaca-se: o transporte de oxigénio e nutrientes para o feto e a transferência de dióxido de carbono, ureia e outros catabolitos do compartimento fetal para o compartimento materno e a secreção de hormonas que regulam o metabolismo da mãe e o crescimento e desenvolvimento fetal.

A placentação normal é caracterizada por alterações estruturais e adaptações dos vasos maternos para acomodar o fluxo sanguíneo necessário para o feto em desenvolvimento. As artérias radiais do útero, originárias das artérias uterinas, dividem-se em dois ou mais ramos, que terminam no miométrio ou decídua (artérias basais) ou abrem-se para o espaço intervilositário (artérias espiraladas). Perto do termo, estas artérias não têm tecido muscular e elástico nem revestimento endotelial contínuo e contêm frequentemente trombos intramurais. A transformação das artérias espiraladas de pequenas artérias musculares para grandes vasos tortuosos é fundamental para acomodar os enormes fluxos sanguíneos da placenta e para sobrepor o controlo vasomotor das artérias maternas¹. Para tal é necessário que ocorra a normal diferenciação do trofoblasto, durante a invasão endotelial das artérias espiraladas, o que envolve uma alteração na expressão de uma série de classes moleculares diferentes, incluindo citocinas, moléculas de adesão, moléculas da matriz extracelular, metaloproteinases e a molécula do complexo de histocompatibilidade major da classe Ib, HLA-G. Os trofoblastos invasores alteram a expressão das suas moléculas de adesão, que deixam de ter características de células epiteliais e passam a ser semelhantes a células endoteliais, um processo denominado de pseudo-vasculogénese. Assim, a diferenciação ineficaz do trofoblasto é um dos possíveis mecanismos responsáveis pela invasão inadequada das artérias espiraladas por parte destas células. Deste modo, as artérias espiraladas não se conseguem transformar em canais vasculares grandes e tortuosos e, em vez disso, os vasos permanecem pequenos e estreitos.

Atualmente, sabe-se que defeitos durante a remodelação das artérias espiraladas, bem como durante a invasão do trofoblasto, dois processos separados, mas relacionados entre si, são importantes precursores para o surgimento de distúrbios hipertensivos da gravidez (pré-eclâmpsia) bem como RCF².

Adicionalmente, alguns estudos sugerem como causa importante de inibição da invasão das artérias espiraladas por parte dos citotrofoblastos, uma falência no processo de decidualização³. Curiosamente, as células deciduais de mulheres com pré-eclâmpsia sobre-expressam sFLT1, sugerindo que a supressão inadequada de fatores antiangiogênicos, durante o período de implantação, pode levar a uma implantação fraca e ineficaz⁴.

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença que parece ter a sua origem nas fases iniciais da gravidez quando ocorre disfunção do leito útero-placentário. A hipoperfusão é um fator determinante e funciona tanto como causa, como consequência do anormal desenvolvimento placentário. A hipoperfusão torna-se mais pronunciada com o decorrer da gestação, na medida que a anormal vasculatura uterina é incapaz de acomodar o aumento do fluxo sanguíneo para o feto/placenta, desencadeando alterações placentárias tardias consistentes com isquemia (aterose, necrose fibrinóide, trombose, estreitamento esclerótico das arteríolas e enfarte placentário). A hipoperfusão e consequente isquemia placentária, leva à liberação na corrente sanguínea de uma variedade de fatores que alteram a função das células endoteliais maternas e levam a uma resposta inflamatória sistêmica, que caracteriza a síndrome clínica da pré-eclâmpsia. O fluxo sanguíneo para os órgãos maternos é reduzido, e geralmente ocorre vasoespasmo, ativação da cascata de coagulação e redução do volume do plasma, mesmo antes da manifestação clínica da doença². O elevado stress celular placentário origina uma sobre-ativação das vias celulares pró-apoptóticas e pró-inflamatórias com níveis aumentados de senescência placentária, citocinas maternas pró-inflamatórias, DNA fetal livre, leptina, debris placentários apoptóticos e do recetor solúvel (sFLT) para o VEGF, bem como níveis inferiores ao normal do PLGF. O equilíbrio entre o sFLT e PLGF são de particular importância clínica. Acredita-se que níveis elevados de sFLT ligam-se e reduzem a biodisponibilidade de VEGF para as células do endotélio materno, prejudicando a sua produção endógena de óxido nítrico e causando assim

vasoconstrição. Devido ao envolvimento endotelial, a PE é uma síndrome sistêmica que afeta diferentes órgãos, incluindo o sistema nervoso central, rins, fígado, e a cascata de coagulação².

Atualmente, com a publicação dos estudos multicêntricos SPREE^{5,6} e ASPRE⁷ começou-se a dar pequenos passos relativamente ao rastreio e prevenção desta patologia.

No estudo SPREE (Screening Programme for pE-Eclampsia), avaliou-se a eficácia do rastreio da PE em gestações de feto único, através de um algoritmo que combinou vários fatores, nomeadamente, características maternas, PAM, o IP médio AUt e valores de PLGF entre as 11 e 13 semanas de gestação^{5,6}. Estabeleceu-se que o limiar de risco para PE antes das 37 semanas era a partir de 1 em 100. Assim, através deste rastreio era possível uma taxa de deteção de pré-eclâmpsia antes das 37 semanas de 81,7 (IC 95% 74,3–87,7) e pré-eclâmpsia antes das 34 semanas de 90,0 (IC 95% 79,5–96,2). Já o estudo ASPRE, teve como objetivo avaliar a eficácia de 150mg de AAS na redução de pré-eclâmpsia⁷. Mulheres com gestações de feto único com rastreio de alto risco para PE pré-termo (> 1 em 100), foram incluídas num ensaio clínico que comparou a eficácia da AAS (150 mg/dia desde as 11-14 semanas até às 36 semanas de gestação) em relação ao placebo. Os autores concluíram que o AAS 150mg diminuiu a incidência de PE antes das 37 semanas (OR 0,38; IC 95% 0,20 - 0,74).

A RCF é definida como a incapacidade de um feto de alcançar o seu potencial de crescimento determinado geneticamente⁸. Etiologicamente, as causas para a RCF podem-se dividir em maternas, fetais e placentárias. Contudo, a maioria dos casos que não se associam a malformações congénitas, aneuploidias ou doenças infecciosas, resultam de um compromisso na circulação placentária, tradicionalmente conhecida por RCF por insuficiência placentária.

Diversos estudos demonstraram que as placentas de mulheres com PE e fetos com RCF mas sem PE têm achados histopatológicos comuns decorrentes de uma placentação anómala. De facto, entre estas duas entidades existem fatores de risco maternos e perfil de biomarcadores comuns^{9,10}.

Tradicionalmente, utilizava-se a fluxometria das artérias uterinas entre as 20-24 semanas para identificar mulheres com risco de desfechos adversos, com o pressuposto que um IP das AUt acima do percentil 95 associava-se a risco aumentado de PE e/ou RCF. A prevalência de fetos PIG em mulheres com PE era de 82,3%, 46,9% e 28,8%, antes das 34 semanas, entre as 34 e 37 semanas e após as 37 semanas, respectivamente. Em mulheres sem PE, a prevalência de fetos PIG era de 43,8%, 21,2% e 8,4%, antes das 34 semanas, entre as 34 e 37 semanas e após as 37 semanas, respectivamente¹¹. De modo que as mulheres com resistência aumentada das artérias uterinas entre as 20-24 semanas beneficiavam realizar uma avaliação de crescimento às 28 semanas.

Para além disto, mais recentemente, Tan e colegas¹², tendo por base os dados do estudo SPREE e ASPRE, avaliou o desempenho do rastreio da pré-eclâmpsia do primeiro trimestre, na previsão de RN com PN abaixo do percentil 10 e o efeito do uso profilático de aspirina 150mg na prevenção desta mesma condição. Os dados do estudo SPREE demonstraram que o rastreio da PE combinando fatores maternos, PAM, IP médio das AUt e o doseamento do PLGF identificou cerca de 46% dos RN com PN < percentil 10 antes das 37 semanas e 56% antes das 32 semanas.

Assim, o objetivo deste trabalho prende-se em compreender o papel da avaliação da fluxometria das artérias uterinas entre as 20-24 semanas de gestação numa população de mulheres com baixo risco de PE às 11-13 semanas de gestação, para possível identificação de fetos com risco de alterações do crescimento, nomeadamente RCF ou PN inferior ao percentil 10.

6. Materiais e Métodos

Estudo retrospectivo, realizado no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, entre Abril 2018 e Abril de 2020 que incluiu grávidas com gestações de feto único que realizaram o rastreio de PE entre as 11 semanas^{+0 dias} e as 13 semanas^{+6 dias} de gestação e cujo o resultado era de baixo risco às 37 semanas para esta condição, bem como a avaliação da fluxometria das artérias uterinas entre as 20-24 semanas de gestação.

O rastreio de PE no 1º trimestre foi realizado de acordo com algoritmo publicado anteriormente e que combina fatores de risco maternos, com parâmetros biofísicos (PAM, IP médio AUt) e parâmetros bioquímicos (doseamento do PLGF e/ou da PAPP-A)⁵. A idade gestacional foi calculada com base no comprimento crânio-caudal no momento da ecografia das 11-13 semanas, à exceção dos casos em que a gravidez ocorreu por técnicas de procriação medicamente assistida (PMA).

Os casos foram identificados através da base de dados ASTRAIA®. Foi considerado rastreio de PE de baixo risco para valores inferiores a 1/100 de acordo com o publicado anteriormente⁵. Todas as grávidas incluídas no estudo realizaram ecografia das 20-24 semanas, com avaliação do índice de pulsatilidade das artérias uterinas. Foi considerado existência de artérias uterinas com resistência aumentada, sempre que o IP médio fosse igual ou superior ao percentil 95 para determinada idade gestacional (o grupo de estudo). Foram excluídos os casos em que não se obteve o desfecho obstétrico. Os desfechos foram comparados com mulheres cujo o IP das artérias uterinas às 20-24 semanas era normal (inferior ao percentil 95).

Os desfechos primários avaliados foram a taxa de recém-nascidos com peso à nascença inferior ao percentil 10 e a taxa de fetos com o diagnóstico de restrição de crescimento fetal (PFE inferior ao P3 ou ausência de fluxo endodiastólico na artéria umbilical ou PFE inferior P10 e IP artéria umbilical acima do P95 ou índice cérebro-placentário inferior ao P5). Foram considerados desfechos secundários: a taxa de parto pré-termo, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, descolamento de placenta e parto instrumentado ou cesariana por estado fetal não tranquilizador anteparto e intraparto.

As características maternas registadas foram a idade, a paridade, o índice de massa corporal, a raça, tabagismo durante a gestação e o método de conceção. Foi também registado o percentil do PFE na ecografia das 30-34 semanas, a fluxometria da artéria

umbilical e cerebral média e índice cérebro-placentário com base na consulta do ASTRAIA®. Os desfechos obstétricos e neonatais foram obtidos através da consulta dos registos electrónicos hospitalares (Obscare®) – idade gestacional no parto, peso à nascença, tipo de parto, existência de pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, descolamento de placenta. O PFE foi calculado através da fórmula de Hadlock e percentil do PFE e do do peso à nascença pela da fórmula publicada por Yudkin^{13,14}.

A análise estatística foi realizada com software IBM® SPSS® Statistic versão 26. Foi utilizada estatística descritiva para a caracterização da população. Na comparação de grupos, assumiu-se a não normalidade da população, pelo que nas variáveis categóricas usou-se o teste exato de Fisher e nas variáveis contínuas o teste de Mann–Whitney. Foi considerado significância estatística um valor de $p < 0.05$.

7. Resultados

Durante o período do estudo, 738 mulheres realizaram ecografia das 11-13 semanas. Destas 299 foram excluídas: 19 por não terem realizado o rastreio da pré-eclâmpsia e 280 por rastreio de PE de alto risco ou perda de follow up. Das 439 mulheres incluídas no estudo, 41 (9,3%) tinham um IP médio das artérias uterinas acima do percentil 95 na ecografia das 20 -24 semanas.

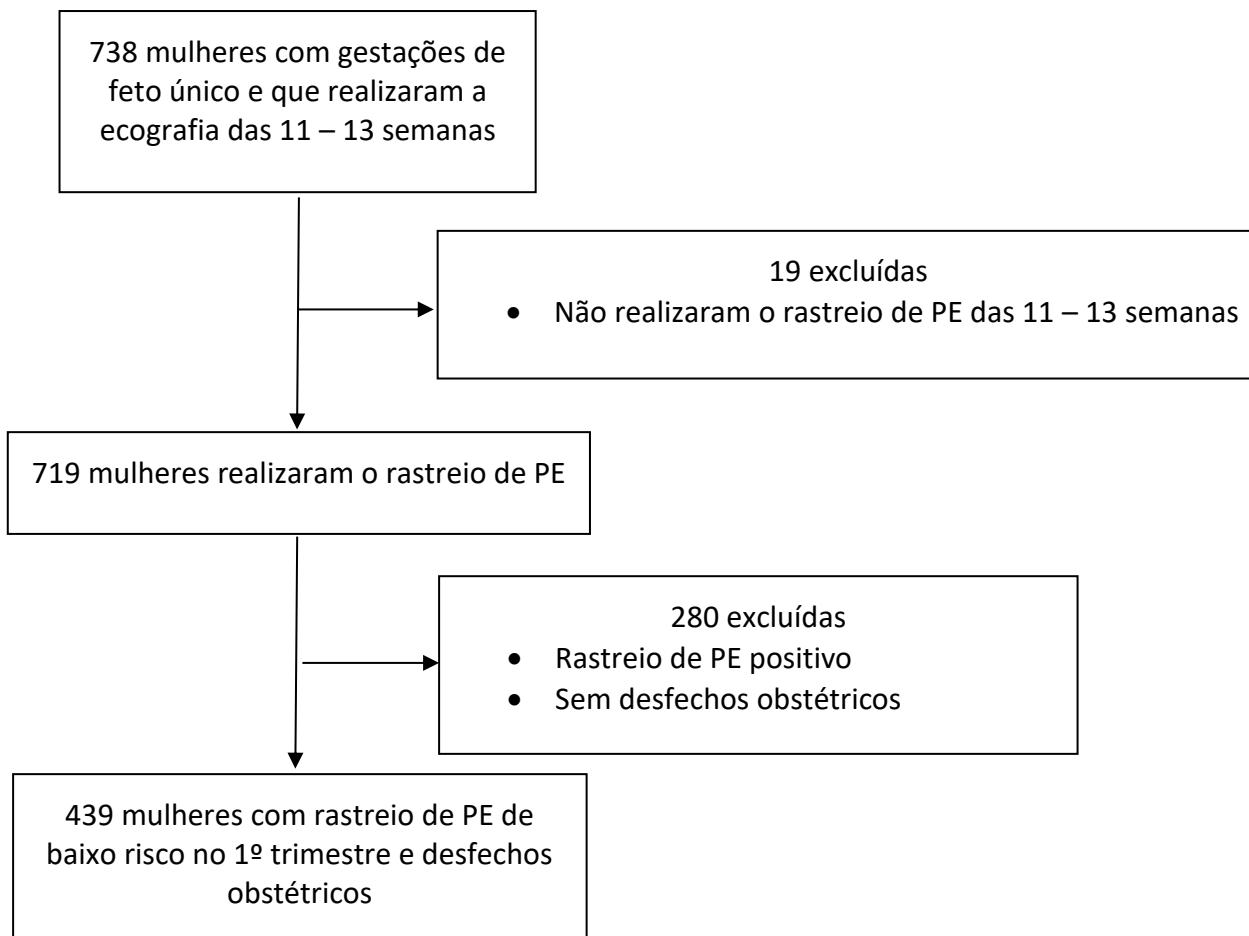


Figura 1 – Fluxograma do número de casos incluídos no estudo.

Tabela 1 – Características da população e desfechos obstétricos com rastreio de PE de baixo risco (N=439).

Idade Materna* (anos)	35 (30 - 38)
IMC pré gestacional* (kg/m ²)	23,9 (21 – 27,4)
Raça (%)	
Branca	387 (88,2)
Negra	49 (11,2)
Outra	3 (0,7)
Hábitos tabágicos na presente gestação (%)	65 (14,8)
Nulíparas (%)	226 (51,5)
História de PE anterior (%)	3 (0,7)
Hipertensão Gestacional (%)	8 (1,8)
Hipertensão crónica (%)	6 (1,4)
Diabetes Tipo 1 e 2 (%)	11 (2,5)
Lúpus Eritematoso Sistémico (%)	11 (2,5)
Conceção por técnicas de PMA (%)	80 (18,2)
Idade gestacional no parto (semanas, dias)	39,3 (38,3 – 40,2)
Peso ao nascimento* (gramas)	3185 (2880 – 3485)
RCF (%)	23 (5,2)
Peso à nascença < P10 (%)	62 (14,1)
Pré-eclâmpsia (%)	3 (0,7)

* Mediana (IQ 25-75)

A tabela 1 representa as características maternas e os desfechos obstétricos da coorte do estudo (439 mulheres). A mediana da idade das mulheres incluídas no estudo foi de 35 anos (IQ 30 – 38), a mediana do IMC desta população estava dentro dos parâmetros normais (23,9) e a grande maioria das mulheres era de raça branca (88,2%). Relativamente ao consumo de tabaco, aproximadamente 15% das mulheres mantiveram hábitos tabágicos aquando a realização da ecografia das 11-13 semanas. É de referir que mais de metade das grávidas incluídas eram nulíparas (51,5%) e, dentro das múltiparas, apenas 0,7% tinham tido PE numa gestação anterior. Em relação a outras morbilidades apresentadas, cerca de 1,4% das grávidas tinham hipertensão arterial crónica, 2,5% tinham diabetes tipo 1 ou 2 e a mesma percentagem da amostra apresentava LES. Por fim, cerca de 18% das mulheres engravidaram através de técnicas de PMA.

Relativamente aos desfechos obstétricos, a mediana da idade gestacional do parto foi de 39 semanas e 3 dia e do peso à nascença foi de 3185g (IQ 2880 – 3485). Cerca de 14%

dos recém nascidos tinha um peso à nascença abaixo do percentil 10 e cerca de 5,2% tinha o diagnóstico de RCF.

Tabela 2 – Comparação do grupo de estudo (IP AUt > P95) vs grupo de controlo (IP AUt < P95).

	IP AUt < Percentil 95 (398)	IP AUt > Percentil 95 (41)	<i>p</i>
Idade*	35 (30 - 38)	34 (31,5 – 39)	0,85
Tabagismo presente na gravidez (%)	56 (14%)	9 (21,9%)	0,17
IMC*	23,8 (21,1 – 27)	25,9 (20,8 – 29)	0,28
Nulíparas (%)	209 (52,5%)	17 (41,5%)	0,19
Conceção por PMA (%)	71 (17,8%)	9 (22%)	0,52
PLGF às 11-13 semanas (MoM)*	0,88 (0,71 – 1,04)	0,77 (0,63 – 0,99)	0,19
PAPP-A às 11-13 semanas (MoM)*	0,92 (0,68 – 1,32)	0,69 (0,47 – 1,17)	0,003
Pressão arterial média às 11-13 semanas (MoM)*	0,94 (0,89 – 0,99)	0,92 (0,88 – 0,97)	0,46
IP médio AUt (MoM)*	0,98 (0,79 – 1,19)	1,24 (1,03 – 1,49)	0
Percentil do PFE às 30-34 semanas*	46,2 (29,3 – 64,4)	44,7 (27,5 – 64,3)	0,5
IG no parto (semanas,dias)*	39,3 (38,4 – 40,2)	39,3 (38,2 – 40,3)	0,91
Parto pré-termo (< 37 semanas) (%)	31 (7,8%)	1 (2,4%)	0,34
Peso ao nascimento (gramas)*	3190 (2893 – 3491)	3140 (2695 – 3410)	0,26
Peso ao Nascimento < Percentil 10 (%)	52 (13,1%)	10 (24,4%)	0,059
RCF (%)	21 (5,3%)	2 (4,9%)	1
Pré-eclâmpsia (%)	3 (0,8%)	0	1
Hipertensão gestacional (%)	6 (1,5%)	2 (4,9%)	0,17
Parto instrumentado ou cesariana devido a estado fetal não tranquilizador (%)	55 (13,8%)	7 (17,1%)	0,64
Descolamento da placenta (%)	1 (0,3%)	0	1
Morte perinatal (%)	4 (1%)	0	1

* Mediana (IQ 25-75)

Quando se comparou as mulheres com IP médio das artérias uterinas acima do P95 com o grupo de mulheres com artérias uterinas com resistência normal na ecografia das 20-24 semanas, não se constatou diferenças significativas no que toca à idade materna, IMC, hábitos tabágicos aquando da ecografia das 11-13 semanas, paridade ou percentagem de mulheres com conceção através de PMA (Tabela 2). Relativamente aos fatores bioquímicos avaliados no momento do rastreio das 11-13 semanas, as mulheres do grupo de estudo tinham valores mais baixos da PAPP-A do que o grupo de controlo (0,69 MoM vs 0,92 MoM, $p=0,003$), não havendo diferenças nos valores de PLGF. No que toca aos parâmetros biofísicos, constatou-se que as mulheres do grupo de estudo, tinham um IP médio das artérias uterinas superior ao do grupo de controlo (1,24 MoM vs 0,98 MoM, $p=0,0$), não havendo diferenças na pressão arterial média entre os grupos. As mulheres com artérias uterinas com resistência aumentada na ecografia das 20-24 semanas, realizaram avaliação do crescimento fetal entre as 27-29 semanas e a mediana do percentil da estimativa do peso fetal foi de 53,8 (IQ 36,7 – 67,5).

Ambos os grupos realizaram uma ecografia de crescimento entre as 30 e as 34 semanas de gestação onde não se constatou diferenças significativas no percentil da estimativa do peso fetal ($p=0,5$).

Relativamente aos desfechos da gravidez, não houve diferenças estatísticas entre os grupos no que toca à idade gestacional na altura do parto (39,3 semanas), bem como do peso ao nascimento, correspondente a 3190g no grupo de controlo e 3140g no grupo em estudo ($p=0,26$).

No que toca aos desfechos primários do estudo, apesar de haver uma proporção maior de RN com peso à nascença inferior ao percentil 10 no grupo de estudo (24,4% vs 13,1%), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,059$). Relativamente, à taxa de fetos com o diagnóstico de RCF, esta foi semelhante em ambos os grupos (4,9% vs 5,3%, $p=1$).

No que toca aos desfechos secundários, a taxa de partos pré-termo (<37 semanas) apesar ter sido superior no grupo de controlo (7,8% vs 2,4%), essa diferença não teve significância estatística ($p=0,34$). O número de casos de mulheres que desenvolveram hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia no grupo de controlo e no grupo de estudo foi de 1,5% e 0,8% e 4,9% e 0%, respetivamente. Relativamente aos casos de morte perinatal, no grupo de controlo ocorreram 4 casos (1%), não havendo registo de

qualquer morte fetal no grupo de estudo; no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Um dos casos ocorreu numa gestação peri-viabilidade complicada com descolamento de placenta no período expulsivo. Os outros 3 casos de morte perinatal foram: uma gestação na peri-viabilidade, admitida por insuficiência cervical e sem registo de contractilidade, que terminou em parto eutócico com nascimento de nado morto e 2 casos de 31 e 33 semanas, que recorreram ao SU por diminuição dos movimentos fetais, constatando-se feto morto.

8. Discussão

Neste estudo retrospectivo que incluiu 439 mulheres com baixo risco de pré-eclâmpsia no rastreio das 11-13 semanas de gestação, cerca de 9,3% tinha artérias uterinas com resistência aumentada na ecografia das 20-24 semanas. Interessantemente, não houve diferenças estatisticamente significativas no que toca à taxa de recém-nascidos com peso abaixo do percentil 10 e de fetos com restrição de crescimento fetal, consoante a existência de artérias uterinas com resistência aumentada ou não, na avaliação das 20-24 semanas, ou seja, IP médio acima do percentil 95.

As únicas diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos verificaram-se nos valores séricos da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) e no IP médio das artérias uterinas, na avaliação das 11 – 13 semanas de gestação. Mulheres com resistência aumentada nas artérias uterinas na ecografia das 20-24 semanas, tinham valores séricos da PAPP-A mais baixos (0,69 MoM vs 0,92 MoM do grupo de controlo, $p=0,003$) e IP médio das artérias uterinas mais elevado (1,24 MoM vs 0,98 MoM do grupo de controlo, $p=0$) na avaliação das 11 – 13 semanas de gestação. Sabe-se que a placentação normal é caracterizada por alterações estruturais e adaptações dos vasos maternos para acomodar o fluxo sanguíneo necessário para o feto, pelo que as artérias espiraladas sofrem, ao longo da gestação, uma série de alterações. A ocorrência de defeitos na remodelação das artérias espiraladas origina vasos pequenos e estreitos, prejudicando assim o normal fluxo útero-placentário⁴. Do ponto de vista da fluxometria, estas alterações ao nível da remodelação das artérias uterinas traduzem-se por uma maior resistência ao fluxo sanguíneo nestas artérias que pode ser avaliada através da medição do índice de pulsabilidade. Contudo, é importante referir que uma percentagem importante de mulheres com IP das artérias uterinas aumentado às 11-13 semanas, terá uma fluxometria normal às 20-24 semanas, decorrente da segunda invasão placentária¹⁵. A PAPP-A é uma glicoproteína produzida pelo sinciciotrofoblasto e estudos anteriores demonstraram que baixos níveis desta proteína no primeiro trimestre associa-se de modo independente a desfechos obstétricos adversos, relacionados com a má placentação¹⁶. Deste modo, parece compreensível que as diferenças observadas no IP médio das artérias uterinas e nos valores de PAPP-A ocorra no grupo de mulheres que mantém resistência das artérias uterinas aumentada na

avaliação das 20-24 semanas. No entanto, estas gestações não se associaram a maior taxa de RCF ou RN com peso à nascença inferior ao percentil 10.

Uma revisão sistemática e meta-análise de 2017 demonstrou que de facto existe uma associação entre níveis baixos de PAPP-A (inferiores a 0,5 MoM) e desfechos adversos na gravidez, contudo essa associação é sobretudo importante para valores muito baixos de PAPP-A, ou seja, inferiores ao percentil 1 - risco de PN inferior ao percentil 10 é de 3,40 (IC 95% 2,70 – 4,26) e de PN inferior ao percentil 5 é de 4,66 (IC 95% 3,61 – 6,01)¹⁷. Achados que não se constataram na nossa coorte, onde a mediana do PAPP-A era superior a 0,5 MoM.

O grupo de mulheres com artérias uterinas com resistência aumentada, realizou ecografia entre as 27-29 semanas para avaliação do crescimento fetal, tendo-se constado um percentil de crescimento normal (mediana 53.8 (IQ 36.7 – 67.5)) e, para além disto, este crescimento manteve-se dentro da normalidade na avaliação ecográfica realizada entre as 30 e as 34 semanas de gestação (mediana do percentil do PFE 44.7 (IQ 27.5 – 64.3)). Tal achado leva a postular que as alterações de crescimento que possam haver neste grupo de mulheres, sejam sobretudo tardias, pondo em causa a avaliação de crescimento às 28 semanas. Contudo, seria necessário realizar um estudo com uma população maior para avaliar esta hipótese.

O principal ponto forte deste estudo é o tamanho da população obtida que foi de 439 casos com desfechos completos. Para além disto, o facto de os fatores bioquímicos e de os parâmetros biofísicos se encontrarem em múltiplos da mediana é também uma característica que reforça o estudo, na medida que estes parâmetros acabam por estar ajustados às características maternas, sendo possível uma comparação direta entre as mulheres incluídas. No entanto, existem também algumas limitações que carecem de discussão. Uma delas é o facto da população ter origem num hospital terciário, não sendo representativa de uma população de baixo risco. Tal é demonstrado pela idade materna avançada (mediana da idade é 35 anos) e pelo facto de que 18% das gestações resultaram de técnicas de PMA. Encontra-se bem estabelecido na literatura que as técnicas de PMA associam-se a piores desfechos obstétricos (risco de doenças hipertensivas 1,49 (IC 1,39 – 1,59) e o risco de fetos PIG 1,39 (1,27 – 1,53))¹⁸. Por fim, o grupo de estudo é pequeno (41 casos) o que limita a extrapolação dos resultados obtidos.

Assim, este estudo sugere que mulheres com um rastreio de PE de baixo risco no 1º trimestre e resistência das artérias uterinas aumentada na ecografia das 20-24 semanas, não parecem associar-se a piores desfechos em termos do crescimento fetal. No entanto, é necessário replicar este estudo numa população de baixo risco e com um maior número de casos de forma a corroborar os resultados encontrados.

9. Agradecimentos

A realização deste Trabalho Final de Mestrado só foi possível graças à colaboração e contributo de várias pessoas, às quais gostaria de exprimir algumas palavras de agradecimento e reconhecimento, em particular:

À Dra. Maria Carvalho Afonso, orientadora, pela disponibilidade, apoio, motivação e orientação ao longo de todo o trabalho;

À Dra. Maria Pulido Valente, pela ajuda na realização do mesmo;

Aos professores da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, particularmente à Prof^a. Doutora Emília Valadas, ao Prof. Thomas Hanscheid e todos os intervenientes responsáveis pela PCT Medicina Tropical África, realizada no Hospital Dr. Agostinho Neto, na cidade da Praia em Cabo Verde, em 2019, onde nasceu o meu interesse pela área e aos professores da disciplina de Obstetrícia e Ginecologia, por terem intensificado esse gosto;

À minha família, pela compreensão e constante encorajamento ao longo de todo o percurso e por me fazerem sempre querer ser melhor;

Aos meus amigos, pelos momentos que me proporcionaram e por estarem sempre presentes;

A todos, reitero o meu apreço e gratidão pelo importante contributo que tiveram ao longo desta etapa da minha formação.

10. Bibliografia

1. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:275-289.
2. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:1-15.
3. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:E8468-E8477.
4. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, Juhasz K, Bhatti G, Leavitt RJ, Gelencser Z, Palhalmi J, Chung TH, Gyorffy BA, Orosz L, Demeter A, Szecsi A, Hunyadi-Gulyas E, Darula Z, Simor A, Eder K, Szabo S, Topping V, El-Azzamy H, LaJeunesse C, Balogh A, Szalai G, Land S, Torok O, Dong Z, Kovalszky I, Falus A, Meiri H, Draghici S, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Krispin M, Knöfler M, Erez O, Burton GJ, Kim CJ, Juhasz G, Papp Z. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Front Immunol.* 2018 Aug 8;9:1661.
5. Tan MY, Koutoulas L, Wright D, Nicolaides KH, Poon LCY. Protocol for the prospective validation study: 'Screening programme for pre-eclampsia' (SPREE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Aug;50:175-179.
6. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:743-750.
7. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377:613-622.

8. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002;99:490-496.
9. Schlembach D, Wallner W, Sengenberger R, 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;29:407-413.
10. Åsvold OB, Vatten LJ, Romundstad PR, Jenum PA, Karumanchi SA, Anne E. Angiogenic factors in maternal circulation and the risk of severe fetal growth restriction. *Am J Epidemiol.* 2011;173:630-639.
11. Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: Relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:310-313.
12. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:52-59.
13. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CWG, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev.* 1987;15:45-52.
14. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:333-337
15. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Nov;28:802-8.
16. Teoh SSY, Wang Y, Li Y, et al. Low Serum Levels of HtrA3 at 15 Weeks of Gestation Are Associated with Late-Onset Preeclampsia Development and Small for

Gestational Age Birth. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46:392-401.

17. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37:253-265.
18. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Sep-Oct;18:485-503.