sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: is clinical use supported by the evidence?

Quociente sFlt-1/PlGF como predictor de pré-eclâmpsia no segundo e terceiro trimestres de gravidez: será o uso clínico suportado pela evidência?

Carolina Vaz-de-Macedo*, Nuno Clode**
Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

Abstract

Pre-eclampsia is a common and potentially serious disorder of pregnancy. An antiangiogenic state appears to be central to its development. In particular, the sFlt-1/PlGF ratio increases in pre-eclampsia, leading to its potential use as a marker for prediction and diagnosis. Immunoassays for the sFlt-1/PlGF ratio are now commercially available and can assist in the diagnosis of women with a clinical suspicion of pre-eclampsia, leading to a decrease in hospital admissions. Remarkably, information is missing on the impact of its use in pregnancy outcomes.

Keywords: Preeclampsia; Diagnosis; Placenta growth factor; Soluble vascular endothelial growth; Factor receptor-1, human; Decision support techniques

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença obstétrica frequente, estimando-se que afecte pelo menos 1,1% das grávidas em Portugal[1]. Esta patologia constitui um verdadeiro desafio do ponto de vista da saúde pública, dado que pode associar-se a graves complicações maternas e fetais/neonatais[2]. Os critérios de diagnóstico de PE são algo controversos, com a nova definição a incluir casos de hipertensão na gravidez não associada a proteinúria, na presença de lesão de órgãos-alvo[3]. Perante uma multitude de manifestações clínicas possivelmente tradutoras de PE, nem sempre o diagnóstico é óbvio numa fase precoce da doença. Poderemos, assim, estar a perder a oportunidade de início de uma conduta mais proactiva em grávidas com algum grau de suspeita, mas não um diagnóstico de PE. A introdução clínica de marcadores que comprovadamente facilitem esta tarefa tem sido antecipada como uma mais-valia.

* *Médica Interna de Formação Específica em Ginecologia/Obstetrícia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte EPE; Faculdade de Medicina de Lisboa. Assistente Convidada do Laboratório de Genética e Instituto de Saúde Ambiental; Faculdade de Medicina de Lisboa.
**Director de Serviço de Obstetrícia, Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte (Hospital de Santa Maria)

PRÉ-ECLÂMPSIA COMO ESTADO ANTI-ANGIOGÉNICO

A fisiopatologia da PE é complexa. Em 2003, foi descrita pela primeira vez uma produção excessiva pelas placentas de gestantes com pré-eclâmpsia da forma **s**olúvel do «***f**ms-**l**ike **t**yrosine kinase receptor-**1***» (sFlt-1)[4]. O sFlt-1 é um antagonista de dois conhecidos factores angiogénicos endoteliais, o «***v**ascular **e**ndotelial **g**rowth **f**actor*» (VEGF) e o «***pl**acental endotelial **g**rowth **f**actor*» (PlGF)[4]. Este trabalho despertou o interesse pelo papel do desequilíbrio da angiogénese na lesão de órgãos-alvo, com múltiplos estudos posteriores sugerindo que esse é, na realidade, um fenómeno de importância central na PE[5]. Em particular, é hoje reconhecido que a PE se associa não só a um aumento dos níveis séricos de

sFlt-1 como também a uma diminuição dos níveis séricos de PlGF[6], tornando o quociente entre estes factores particularmente apelativo como marcador.

QUAL A UTILIDADE CLÍNICA DA UTILIZAÇÃO DO QUOCIENTE SFLT-1/PLGF?

Estão disponíveis no mercado imunoensaios para determinação sérica do quociente sFlt-1/PlGF, sendo o mais estudado o Elecsys®. Apesar de comercializado, o número de ensaios clínicos que permitam orientar a aplicação prática deste imunoensaio é limitado. Um artigo publicado em 2015 por Stepan *et al.*, resultante de uma reunião de peritos com autoria em estudos na área, representa uma tentativa de consenso com recomendações para o uso clínico deste quociente[7]. Uma adaptação destas recomendações pode encontrar-se nos Quadros I e II. De destacar que os autores propõem um algoritmo para gestações simples com suspeita de pré-eclâmpsia no segundo e terceiro trimestres de gravidez e sugerem, embora sem evidência sólida que o suporte, que esse algoritmo poderá ser adaptado a grávidas assintomáticas com um «risco aumentado» de desenvolvimento de PE (sob critérios vagamente definidos)[7].

Os principais dados em que este consenso se baseia reportam a um estudo publicado por Verholen *et al.*[8] e ao estudo PROGNOSIS[9]. No estudo de Verholen *et al*, o desempenho do teste foi avaliado num grupo de grávidas com uma prevalência conhecida (e elevada) de PE, com uma elevada especificidade para a inclusão («*rule-in*») de PE (99,5% para um valor igual ou superior a 85 no quociente realizado das 20 às 34 semanas; 95,5% para o valor de 110 a partir das 34 semanas) e uma elevada sensibilidade para a exclusão («*rule-out*») de PE (95,0% e 89,5% para um valor igual ou inferior a 33 até às 34 semanas e a partir daí, respectivamente)[8]. Já o estudo PROGNOSIS foi um estudo prospectivo em que foram incluídas grávidas com suspeita de PE (por critérios latos), o que possibilitou o cálculo de valores predictivos para o quociente sFlt-1/PlGF nesta população[9]. Foi estabelecido um limiar único de 38 no quociente sFlt-1/PlGF para exclusão («*rule-out*») de PE no prazo de uma semana após o teste (valor predictivo do negativo de 97,9% no coorte de validação) e

QUADRO I. SIGNIFICADO E ACTUAÇÃO PERANTE O RESULTADO DO QUOCIENTE SFLT-1/PLGF EM GRÁVIDAS COM SUSPEITA CLÍNICA DE PRÉ-ECLÂMPSIA (PE) ENTRE AS 20 E AS 33 SEMANAS (S) E 6 DIAS (D) DE IDADE GESTACIONAL

	Valor do quociente sFlt-1/PlGF (20S a 33S+6d)			
	<38	38-85	85-655	>655
Significado	- PE improvável (em 1 semana)	- Inconclusivo - Risco de PE (em 4 semanas) - Maior risco PPT	- PE provável	- PE - Provável necessidade de parto em 48h
Actuação	- Tranquilizar	- Reavaliar em 1-2 semanas	- Reavaliar em 2-4 dias - Protocolo PE	- Internamento - Indução maturativa pulmonar

PPT – Parto pré-termo. Baseado nas recomendações de Stepan et al., 2015[7].

QUADRO II. SIGNIFICADO E ACTUAÇÃO PERANTE O RESULTADO DO QUOCIENTE SFLT-1/PLGF EM GRÁVIDAS COM SUSPEITA CLÍNICA DE PRÉ-ECLÂMPSIA (PE) A PARTIR DAS 34 SEMANAS (S) DE IDADE GESTACIONAL (IG)

	Valor do quociente sFlt-1/PlGF (> 34S)			
	<38	38-110	110-201	>201
Significado	- PE improvável (em 1 semana)	- Inconclusivo	- PE provável	- PE - Provável necessidade de parto em 48h
Actuação	- Tranquilizar	- Ponderar diminuir o limiar de IG para o parto	- Reavaliar em 2-4 dias - Protocolo PE	- Internamento - Protocolo PE

Baseado nas recomendações de Stepan et al., 2015[7].

para inclusão («*rule-in*») de PE nas quatro semanas subsequentes ao teste (valor predictivo do positivo de 40,7% no mesmo coorte)[9]. É interessante observar que, mesmo nas grávidas em que não vem a confirmar-se o diagnóstico de PE, um quociente superior a 38 se associa a um menor tempo até ao parto e a um maior risco de parto pré-termo[10].

O estudo PreOS veio demonstrar que o conhecimento do quociente sFlt-1/PlGF influencia a decisão médica de internamento de grávidas com suspeita de PE, com um número de internamentos inferior ao que seria proposto na ausência deste resultado[11]. Deverá ser salientado que os critérios clássicos de PE apenas estavam presentes numa minoria das grávidas incluídas neste estudo. De facto, em 85,4% foi reportado pelo menos um motivo para «suspeita clínica» de PE para além de uma lista de 16 tópicos onde se encontravam incluídas uma pletora de manifestações clínicas associadas a esta patologia[11]. Embora estes critérios de inclusão reforcem a valorização recente da percepção clínica subjectiva de que uma grávida poderá estar a desenvolver PE, na ausência de critérios diagnósticos óbvios, não poderemos ignorar o facto de que menos de 20% das grávidas incluídas apresentavam, de facto, PE[11].

Perante a evidência de que a utilização deste quociente parece ser útil no diagnóstico e predição de PE em grávidas com uma suspeita diagnóstica por critérios latos, surge a óbvia questão: será que um diagnóstico mais precoce tem impacto no desfecho da gravidez? De facto, face à realidade de que os critérios de subida tensional e proteinúria são maus predictores dos desfechos adversos maternos e peri-natais[12], a descoberta do valor do quociente sFlt-1/PlGF traz uma esperança renovada na diminuição da morbilidade e mortalidade associadas a PE. Embora tenha sido reconhecido potencial a este marcador[13], com maiores taxas de complicações reportadas nas gestações com um valor mais elevado de quociente sFlt-PlGF[14], até ao momento nenhum ensaio clínico aleatorizado avaliou o impacto da utilização deste rácio nos desfechos maternos e neonatais. Finalmente, deverá ser tido em consideração que os principais estudos nesta área foram financiados pela indústria farmacêutica[9,11]. São, portanto, necessários estudos independentes que determinem qual o impacto prático da utilização deste quociente na saúde das grávidas e dos seus fetos.

Assim, e à laia de conclusão, parece-nos que o quociente sFlt-1/PlGF tem todo o potencial para se tornar o marcador de diagnóstico e de predição a curto-prazo de PE em grávidas com uma suspeita clínica desta doença, estabelecida por critérios latos. Os limiares foram definidos com o objectivo de auxiliar a decisão clínica e existe, para já, evidência de um impacto no número de internamentos, o que é sem dúvida relevante quer do ponto de vista de política de saúde quer do conforto da própria grávida. No entanto, mais importante seria a informação sobre o impacto no desfecho da gravidez. Enquanto tais dados não existirem, o quociente sFlt-1/PlGF poderá ser particularmente útil nos casos de percepção subjectiva, substanciada na experiência clínica, de que uma grávida poderá estar a desenvolver PE.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos AV, Caeiro F, Dias G, Landim E, Fonseca J, Santos I, Matos T, Nazare A. PP100. Pre-eclampsia: Risk factors and outcomes - A two-year study. Pregnancy Hypertens 2012;2:294.

2. Saleem S, McClure EM, Goudar SS, Patel A, Esamai F, Garces A, Chomba E, Althabe F, Moore J, Kodkany B, Pasha O, Belizan J, Mayansyan A, Derman RJ, Hibberd PL, Liechty EA, Krebs NF, Hambidge KM, Buekens P, Carlo WA, Wright LL, Koso-Thomas M, Jobe AH, Goldenberg RL. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. Bull World Health Organ 2014;92:605-612.

3. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens 2014;4:97--104.

4. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003; 111:649-658.

5. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. Nat Rev Nephrol 2014;10:466-480.

6. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2004;350:672-683.

7. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, Lapaire O, Llurba E, Ramoni A, Vatish M, Wertaschnigg D, Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:241-246.

8. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ra-

tio as a diagnostic test for preeclampsia. Hypertension 2014;63:346--352.

9. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016;374:13-22.

10. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dinkel C, Schoedl M, Dilba P, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. Obstet Gynecol 2016;128:261-269.

11. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, Schaffenrath H, van der Does R, Messinger D, Verhagen-Kamerbeek WD, Reim M, Hund M, Stepan H. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. PLoS One 2016;11:e0156013.

12. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2001;97:261-267.

13. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation 2012;125:911-919.

14. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. Hypertens Pregnancy 2016;35:330-345.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA
Carolina Vaz-de-Macedo
Centro Hospitalar de Lisboa Norte (Hospital de Santa Maria)
Lisboa, Portugal
E-mail: cmacedo@campus.ul.pt.

RECEBIDO EM: 27/03/2017
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 09/05/2017