



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SÍLVIA CRISTIANA AZEVEDO GOMES

***COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA
NA PRÉ-ECLÂMPSIA: REVISÃO DE MECANISMOS
ETIOLÓGICOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DR. JOSÉ JOAQUIM DE SOUSA BARROS**

MARÇO 2016

| | |
|---|----|
| 1 – ÍNDICE | |
| 2 – RESUMO | 4 |
| 3 – ABSTRACT | 6 |
| 4 – INTRODUÇÃO..... | 8 |
| 4.1 – Acrónimos..... | 10 |
| 5 – MATERIAIS E MÉTODOS..... | 12 |
| 6 – HIPERTENSÃO ARTERIAL E PRÉ-ECLÂMPسيا | 13 |
| 6.1 – Fisiopatologia da Pré-eclâmpسيا | 15 |
| 6.2 – Sinais, Sintomas e Complicações da Pré-eclâmpسيا..... | 17 |
| 7 – UNIDADE FETO-PLACENTÁRIA E PROCESSO DE PLACENTAÇÃO NORMAL..... | 23 |
| 7.1 – A placentação na Pré-eclâmpسيا | 24 |
| 8 – MECANISMOS ETIOLÓGICOS NA PRÉ-ECLÂMPسيا | 25 |
| 8.1 – <i>Stress</i> Oxidativo..... | 25 |
| 8.2 – Micropartículas | 27 |
| 8.3 – Fatores Angiogénicos | 27 |
| 8.4 – Inflamação | 29 |
| 9 – A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NO RISCO CARDIOVASCULAR E O SEU PAPEL NAS MANIFESTAÇÕES VASCULARES DA SÍNDROME DE PRÉ- ECLÂMPسيا | 31 |
| 9.1 – Risco cardiovascular nas mulheres com pré-eclâmpسيا..... | 31 |
| 9.2 – A Disfunção Endotelial no Síndrome de Pré-eclâmpسيا..... | 32 |

| | |
|---|----|
| 10 – COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA..... | 35 |
| 11 – COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA GRAVIDEZ..... | 43 |
| 12 – COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA PRÉ-ECLÂMPZIA | 46 |
| 13 – CONCLUSÃO..... | 49 |
| 14 – AGRADECIMENTOS | 53 |
| 15 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 54 |

2 – RESUMO

Afetando 10% de todas as gestações, a pré-eclâmpsia é, ainda, uma importante causa de morbidade e mortalidade materna nos dias de hoje, podendo mesmo ser responsável por cerca de 60 000 mortes por ano, em todo o mundo. O presente artigo considera os principais mecanismos etiológicos da pré-eclâmpsia sob investigação e procura correlacionar os seus processos fisiopatológicos, desde as alterações na placentação normal à disfunção endotelial, na origem e sintomatologia desta doença. Foram ainda analisados dados recentes e preocupantes que colocam a pré-eclâmpsia na lista de fatores de risco para doença cardiovascular, juntamente com doenças como a obesidade, a hipertensão arterial e a diabetes *mellitus*, cuja relação parece residir na disfunção endotelial e inflamação sistémica que estas doenças têm em comum.

Através da revisão bibliográfica, foram também analisados dados sobre a coagulação intravascular disseminada na gravidez e na pré-eclâmpsia, complicação que afeta até 0,35% das grávidas e que apresenta elevadas taxas de morbidade e mortalidade entre a população obstétrica. A pré-eclâmpsia foi identificada como a 3^a causa mais comum de coagulação intravascular disseminada na gravidez, estando presente, em média, em 13% das grávidas que desenvolvem esta complicação. A pré-eclâmpsia complicada por coagulação intravascular disseminada apresenta uma morbidade materna muito significativa e taxas elevadas de coagulação intravascular descompensada ou exuberante, que, rapidamente, podem conduzir à morte materna. Devido às alterações fisiológicas do sistema hemostático na gravidez, e uma vez que a coagulação intravascular disseminada não se pode diagnosticar através de um teste único, foram descritas classificações para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada usadas na prática clínica, tendo sido também incluída uma classificação modificada para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada na gravidez.

Palavras-chave – Hipertensão Arterial, Gravidez, Pré-eclâmpsia, Coagulação Intravascular Disseminada, Disfunção Endotelial

3 – ABSTRACT

Affecting 10% of all pregnancies, pre-eclampsia is still an important cause of maternal morbidity and mortality these days, and can be responsible for up to 60 000 deaths per year worldwide. This article considers the main etiological mechanisms of preeclampsia under investigation and tries to correlate their pathophysiological processes, from the changes in the normal placentation to endothelial dysfunction, in the origin and symptomatology of this disease. It was also analyzed recent and troubling data that put preeclampsia in the list of risk factors for cardiovascular disease, along with diseases such as obesity, hypertension and diabetes *mellitus*, whose relationship seems to be the endothelial dysfunction and systemic inflammation that these diseases have in common.

Through literature review, it was also analyzed data on disseminated intravascular coagulation during pregnancy and preeclampsia, a complication that affects up to 0.35% of all pregnancies and has high rate of morbidity and mortality among the obstetric population. Preeclampsia was identified as the 3rd most common cause of disseminated intravascular coagulation during pregnancy, being present on average 13% of pregnant women who develop this complication. Preeclampsia complicated by disseminated intravascular coagulation presents very significant maternal mortality and high rates of decompensated or exuberant intravascular coagulation, which can quickly lead to maternal death. Due to physiological changes in the hemostatic system in pregnancy, and once disseminated intravascular coagulation can't be diagnosed by a single test, were described classifications for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation used in clinical practice and has also been included a modified rating for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation during pregnancy.

Keywords – Arterial Hypertension, Pregnancy, Preeclampsia, Disseminated Intravascular Coagulation, Endothelial Dysfunction

4 – INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA) é a complicação mais comum da gravidez, com uma incidência de 10% em todas as gestações.(1) Atualmente, considera-se a HTA que surge na gravidez, como parte de uma síndrome sistémica característica da mesma,(2) designada por pré-eclâmpsia (PE).(1)

A PE é um distúrbio de etiologia desconhecida,(3) permanecendo sob investigação a heterogeneidade desta doença, que se pressupõe ter origem em mecanismos patogénicos variados.(4)

Considera-se que à luz dos conhecimentos atuais, a perfusão placentária diminuída, devido a alterações na remodelação das artérias maternas, possa dar origem a uma cascata de eventos que resulta na síndrome clínica da PE.(5) Na origem desta cascata poderá estar a libertação de fatores de origem placentária na circulação materna, que contribuem para a disfunção endotelial que, há muito, se pensa estar associada a esta síndrome.(4)

A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia constituem, ainda hoje, causas *major* de morbidade e de mortalidade materna e fetal.(6,7) Estudos recentes apontam a PE como responsável por 50 000 a 60 000 mortes em todo o mundo.(2)

Uma das complicações mais deletérias entre as grávidas com PE é a coagulação intravascular disseminada (CID). No passado, acreditava-se que a CID fosse a causa da PE, mas hoje sabe-se que é uma complicação da doença.(8) Devido ao subdiagnóstico, a verdadeira incidência desta complicação é ainda desconhecida.

São, assim, objetivos principais deste estudo, sistematizar os dados presentes na literatura referente à coagulação intravascular disseminada na gravidez, mais especificamente, na pré-eclâmpsia, e a informação referente a mecanismos etiológicos da

PE, procurando sumariar e interligar várias hipóteses colocadas e defendidas na vasta bibliografia.

Com este estudo, pretende-se conhecer quais os mecanismos que estão na origem da PE, e de que maneira tais mecanismos poderão conduzir a uma complicação de prognóstico reservado, como a CID.

4.1 – Acrónimos

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

DIC – *Disseminated Intravascular Coagulation*

DPP – Descolamento Prematuro da Placenta

EIV – Espaço Interviloso

Flt1 – *fms-like tyrosine kinase 1*

FT – Fator Tecidual

HELLP – *Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels and Low Platelet count*

HPP – Hemorragia Pós-Parto

HTA – Hipertensão Arterial

IRA – Insuficiência Renal Aguda

ISTH – *International Society for Thrombosis and Haemostasis*

JAAM – *Japanese Association for Acute Medicine*

NTA – Necrose Tubular Aguda

ON – Óxido Nítrico

PAI-1 – *Plasminogen Activator Inhibitor 1*

PDF – Produtos de Degradação da Fibrina

PE – Pré-eclâmpsia

PGI₂ - Prostaciclina

PIGF – *Placental Growth Factor*

ROS – *Reactive Oxygen Species*

sEng – Endoglina solúvel

sFlt1 – *soluble fms-like tyrosine kinase 1*

SNC – Sistema Nervoso Central

TAFI – *Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor*

TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

TGF- β – *Transforming Growth Factor beta*

TP – Tempo de Protrombina

tPA – *tissue Plasminogen Activator*

TTPa – Tempo de Tromboplastina Parcialmente ativada

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VEGF – *Vascular Endotelial Growth Factor*

5 – MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração do presente artigo de revisão foram efetuadas pesquisas bibliográficas em bases de dados de literatura médica/ científica, tendo sido, maioritariamente, utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Elsevier* e *Science Direct*.

Foram também realizadas pesquisas em publicações dos últimos 10 anos, tendo sido incluída literatura mais antiga quando esta se mostrou ser ainda relevante para a revisão em questão.

Além das bases de dados referidas, foram também incluídos livros de interesse e com informação relevante para a comunidade médica, e cujo conteúdo podia ser aplicado aos temas em revisão.

Para as pesquisas nas bases de dados atrás referidas foram usadas várias combinações dos termos MeSH “*preeclampsia*”, “*pregnacy*”, “*etiologic mechanisms*”, “*complications*”, “*placentation*”, “*endotelial dysfunction*”, “*cardiovascular risk*”, “*coagulation*”, “*disseminated intravascular coagulation*” e “*DIC*”.

6 – HIPERTENSÃO ARTERIAL E PRÉ-ECLÂMPSIA

A hipertensão arterial é a mais comum complicação médica da gravidez, sendo que cerca de 10% de todas as gestações são complicadas por HTA,(1) constituindo uma das causas mais significativas de morbidade e de mortalidade materna no mundo.(2) Para além destes dados, constata-se que os distúrbios hipertensivos da gravidez são contributos *major* para a prematuridade.(2)

A gravidez pode induzir HTA em mulheres anteriormente normotensas ou agravá-la em mulheres com HTA anterior à gravidez.(1) O Grupo de Trabalho do Programa Nacional de Educação para a Hipertensão Arterial recomendou a classificação em cinco categorias de doença hipertensiva que complicam a gravidez: 1 - hipertensão gestacional, 2 - PE, 3 - eclâmpsia, 4 - PE sobreposta a hipertensão crónica e 5 - hipertensão crónica;(3) tendo o Grupo de Trabalho sobre a Hipertensão na Gravidez do *American College of Obstetricians and Gynecologists* elaborado, recentemente, um relatório(2) no qual classifica a PE e eclâmpsia na mesma categoria, uma vez que consideram a eclâmpsia como uma progressão da síndrome de PE.(2)

De acordo com os critérios estabelecidos para grávidas, a HTA gestacional é definida como o aumento da pressão arterial, após a 20ª semana de gestação, numa mulher anteriormente normotensa, na ausência de proteinúria.(2) A HTA pré-existente (HTA crónica associada à gravidez) ocorre quando a pressão arterial elevada antecede a gravidez ou é detetada antes da 20ª semana de gravidez.(1,2)

A HTA que surge na gravidez é, atualmente, considerada como sintoma de uma doença multissistémica que afeta a gravidez, sendo designada, genericamente, por pré-eclâmpsia.(1) A placenta tem, sem dúvida, um papel central(4,5) uma vez que o parto leva, indubitavelmente, a uma rápida recuperação.(4)

Os critérios diagnósticos para a PE incluem o desenvolvimento abrupto de hipertensão mantida na segunda metade da gravidez,(2,4) definida como uma pressão arterial sistólica persistente igual ou superior a 140 mm Hg, ou uma pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mm Hg, após a 20ª semana de gestação numa mulher previamente normotensa.(2) É, normalmente, acompanhada por proteinúria,(5) no entanto, a PE pode estar associada a muitos outros sinais e sintomas, tais como distúrbios visuais, cefaleias, dor epigástrica e o edema de instalação súbita,(2) podendo apresentar-se desde uma forma assintomática até um espectro de falência multiorgânica.(4) A proteinúria é definida pela excreção de 300 mg (ou mais) de proteínas na urina numa recolha de urina de 24 horas.(2) Alternativamente, uma razão de proteína/creatinina na urina de, pelo menos 0,3 mg/dL, estabelece o valor aceite para o diagnóstico.(2) O grau de proteinúria pode variar num período de 24 horas, mesmo nos casos graves,(3) não sendo recomendado o uso de fitas-teste se outros métodos quantitativos estiverem disponíveis.(2) Na ausência de proteinúria, como recomendado pelo relatório do Grupo de Trabalho sobre a Hipertensão na Gravidez do *American College of Obstetricians and Gynecologists*,(2) o diagnóstico de PE pode ser estabelecido na presença de trombocitopenia, função hepática comprometida, insuficiência renal, edema pulmonar e/ou sintomas visuais ou cerebrais em conjunto com HTA.(2) Os critérios de diagnóstico encontram-se especificados na Tabela 1.

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para PE(2)

| | |
|-------------------------|---|
| <i>Pressão arterial</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Sistólica igual ou superior a 140 mm Hg ou diastólica igual ou superior a 90 mm Hg em duas medições separadas de pelo menos 4 horas após a 20ª semana de gestação numa mulher previamente normotensa. • Sistólica igual ou superior a 160 mm Hg ou diastólica igual ou superior a 110 mm Hg, podendo ser confirmada num intervalo curto. |
| <i>COM</i> | |

| | |
|--|---|
| <i>Proteinúria</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Uma quantidade igual ou superior a 300 mg de proteínas numa recolha de urina de 24 horas. Ou • Razão proteína/creatinina igual ou superior a 0,3 mg/dL. |
| <i>Na ausência de proteinúria, hipertensão mantida com a presença de um ou mais dos seguintes:</i> | |
| <i>Trombocitopenia</i> | • Contagem de plaquetas inferior a 100 000/microlitro |
| <i>Insuficiência Renal</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Concentrações séricas de creatinina superiores a 1,1 mg/Dl Ou • O dobro da concentração sérica de creatinina na ausência de outra doença renal |
| <i>Função hepática comprometida</i> | • Concentração sanguínea de transaminases hepáticas superior a duas vezes o valor normal |
| <i>Edema Pulmonar</i> | |
| <i>Sintomas visuais ou cerebrais</i> | |

A síndrome de PE afeta até 10% de todas as gestações,(6) e é responsável por cerca de 50 000 a 60 000 mortes por ano em todo mundo(2). Esta síndrome apresenta como fatores de risco a existência de PE em gravidez anterior(6), idade superior a 35 anos(1) ou adolescência(6), familiar direto com história de PE,(2,6) gravidez múltipla, mola hidatiforme,(6) hipertensão pré-existente, doença renal crónica, trombofilia, diabetes insulino-dependente, obesidade/resistência a insulina(1) e doenças do tecido conjuntivo.(6) Em suma, a maioria das situações ocorre nos casos de deficiente perfusão uteroplacentária, seja por vasculopatia ou por aumento das necessidades de perfusão.(1)

6.1 – Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia

A PE é um distúrbio de etiologia desconhecida que é específico da gravidez.(2) Parece dever-se a uma imperfeita e incompleta invasão das artérias espiraladas pelo trofoblasto no processo de placentação.(1) A normal placentação é o processo pelo qual o trofoblasto placentário invade a parede uterina,(4) ocorrendo invasão da decídua e do miométrio; esta invasão prolonga-se ao longo das artérias espiraladas maternas aí localizadas.(4) No caso da PE, esta invasão apenas alcança a porção decidual;(1) a

invasão deficiente das artérias espiraladas irá reduzir o fluxo sanguíneo para a placenta,(4) devido à grande resistência ao mesmo e ao aumento da sensibilidade aos estímulos vasoconstritores(1). A inadaptação vascular reflete-se numa perfusão uteroplacentária diminuída e no compromisso funcional das células endoteliais.(1) Tem sido colocada a hipótese de que a diminuição do fluxo sanguíneo, em consequência de placentação anómala, inicia uma cadeia de eventos que culmina no desenvolvimento de PE.(4)

A identificação de fatores de origem placentária que tenham acesso à circulação materna e sejam prejudiciais ao endotélio, direta ou indiretamente(4) tem estado sob investigação, devido ao pressuposto de que a perfusão placentária anómala é a primeira etapa na patogenia da PE(4) e de que o compromisso funcional uteroplacentário provoca uma hipoxia relativa do trofoblasto e do feto.(1) Pensa-se que a disfunção endotelial materna, possivelmente relacionada com fatores circulantes elaborados pela placenta anómala, é a característica preponderante(7) da fisiopatologia desta síndrome.

A lesão das células endoteliais está associada a fenómenos conhecidos da PE, como o vasoespasmo e a ativação do sistema da coagulação(1), sendo o reflexo da exacerbação de um estado inflamatório generalizado.(4) Assim, as alterações funcionais do endotélio terão um papel importante, desencadeando um aumento da reatividade vascular às substâncias vasoconstritoras;(1) no entanto, parece que a falência da função dilatadora tem também um contributo relevante.(4)

Múltiplos estudos revelam que existem alterações nos mediadores vasoativos derivados do endotélio, como a diminuição da quantidade de vasodilatadores (prostaciclina (PGI_2) ou óxido nítrico (ON)), assim como o aumento de vasoconstritores (tromboxano A_2).(7) Na gestação normal existe um equilíbrio entre prostaciclina e tromboxano, o que não se verifica na PE, em detrimento da PGI_2 .(1)

Os níveis de PGI₂ encontram-se reduzidos na PE relativamente aos da gestação normal nos tecidos maternos, nos fetais e no líquido amniótico.(1) O tromboxano A₂, com potente atividade vasoconstritora e promotor de agregação plaquetar, é produzido a um ritmo elevado na placenta das grávidas com PE.(1) O endotélio vascular constitui um alvo fácil(8) para o desequilíbrio entre estes produtos do metabolismo do ácido araquidónico, dando início a um quadro de vasoespasmo generalizado, com repercussões diretas sobre diversos órgãos.(1) A constrição vascular causa resistência ao fluxo sanguíneo e contribui para o desenvolvimento de hipertensão arterial.(3)

6.2 – Sinais, Sintomas e Complicações da Pré-eclâmpsia

Os sinais clínicos da PE geralmente antecedem o aparecimento dos sintomas,(1) que ocorrem, usualmente, apenas com doença severa,(6) compreendendo as cefaleias frontais, as náuseas e vômitos, a dor epigástrica ou no hipocôndrio direito, e as perturbações visuais(6)(escotomas e mesmo amaurose).(1)

Entre os sinais, é comum aparecer primeiro o edema, seguido da elevação da pressão arterial e da proteinúria.(1)

A inclusão do edema como critério para definição da PE é controverso,(8) e, atualmente, é-lhe atribuída menor importância clínica,(1) uma vez que é comum nas grávidas normais e a PE pode cursar sem edema.(8) Este edema é caracteristicamente matutino e surge na face e na metade superior do corpo.(1)

A hipertensão é o critério mais importante para o diagnóstico de PE(8) e os seus valores refletem a gravidade da doença, sendo a base da classificação da doença em moderada ou severa.(1)

A proteinúria da PE é do tipo não seletivo e quanto menor for a seletividade, mais grave será a lesão renal subjacente.(1) No entanto, ao contrário do estabelecido até

então,(3) informação recente indica que o grau de proteinúria não se relaciona com o prognóstico materno ou fetal.(2)

As anomalias hematológicas que podem ocorrer em algumas grávidas que desenvolvem PE(3) (mas não em todas) caracterizam-se pelo aumento da hemoglobina e do hematócrito (devido à hemoconcentração)(6) e, nos casos mais graves, pode haver anemia secundária à hemólise.(8) A trombocitopenia materna pode ser induzida de forma aguda pela PE,(3) e está, geralmente, presente nestas doentes,(8) com valores raramente inferiores a 100 000 plaquetas por mm³.(1) Estudos mais específicos da função plaquetar poderão demonstrar alterações das dimensões, da vida média e da ativação das plaquetas, mesmo antes da PE se evidenciar.(1) O aumento da destruição plaquetar e o seu consumo pela ativação do sistema de coagulação parecem ser os mecanismos causadores de trombocitopenia na PE.(1) É também possível encontrar produtos de degradação da fibrina (PDF) e redução dos fatores de coagulação na PE.(8) O tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) está elevado,(6) mas o fibrinogénio não apresenta alterações significativas na maior parte dos casos.(1)

Embora ocorram alterações das provas hepáticas em cerca de 10% das pacientes, estas só são significativas nas formas mais graves de PE.(1) Assim, a bilirrubina geralmente está abaixo de 5 mg/dl;(1) a fosfatase alcalina pode aumentar 2 a 3 vezes(8) e, devido a hemólise,(6) a desidrogenase láctica pode estar muito aumentada.(8)

Os produtos azotados não-proteicos no soro (ácido úrico, creatinina e ureia) encontram-se, frequentemente, aumentados na PE.(1) Em geral, o ácido úrico está elevado (habitualmente acima de 6 mg/dl)(8), sendo um marcador sensível de PE;(8) ainda que estudos recentes sugiram que poderá estar associado a perturbações metabólicas induzidas por *stress* oxidativo.(4)

Na PE ligeira, as alterações laboratoriais são geralmente pouco significativas.(1)

Na gravidez normal, a depuração da creatinina endógena está muito aumentada; pelo contrário, na PE moderada, aproxima-se dos valores habituais na mulher não grávida,(1) podendo estar aumentada na PE grave.(8) O seu aumento progressivo em várias determinações sucessivas, a intervalos curtos, deve ser valorizado como parâmetro indicador de agravamento acelerado da deterioração da função renal.(1)

A eclâmpsia é a forma mais grave dos quadros de HTA induzida pela gravidez, estando associada a disfunção multiorgânica.(1) Trata-se duma emergência obstétrica(6) que se caracteriza pela presença de convulsões ou coma, não relacionado com outras condições cerebrais durante a gravidez, parto ou no período pós-parto.(2) A eclâmpsia ocorre em cerca de 0,05 a 1,0% de todos os partos,(1) complicando 1 a 2% de todas as gestações com diagnóstico de PE.(6)

Por vezes, a eclâmpsia pode ocorrer em grávidas com hipertensão moderada e com proteinúria discreta,(1) podendo ser a apresentação inicial do quadro clínico.(6) Pode ocorrer durante a gravidez (38%), durante o parto (18%) ou no pós-parto (44%), normalmente, nas primeiras 48 horas;(6) no entanto, a eclâmpsia pode ocorrer até 10 dias após o parto.(3)

A eclâmpsia tem um prognóstico reservado,(3) principalmente se ocorrer hemorragia do sistema nervoso central (SNC) ou se se verificar insuficiência renal aguda (IRA) na mãe e prematuridade no feto.(1) Apesar disso, a mortalidade materna associada à PE diminuiu para menos de 1% nos últimos anos.(3)

Complicações maternas da PE incluem hemoconcentração, trombocitopenia, descolamento da retina e cegueira cortical, IRA, síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels*)(6)), edema cerebral com convulsões, edema

pulmonar, coagulação intravascular disseminada (CID), ou mesmo a morte.(3,7,8) A PE está, muitas vezes, associada a um feto pequeno para a idade gestacional,(5) com consequente baixo peso à nascença,(7) sendo o risco de prematuridade fetal de 25 a 30%.(8)

A maior parte das grávidas com PE apresenta apenas moderadas perturbações da função renal, mas, ocasionalmente, a disfunção pode levar a IRA por necrose tubular aguda (NTA).(1) Os achados histológicos assemelham-se aos da microangiopatia trombótica com edema das células endoteliais e oclusão do lúmen capilar,(9) o que leva a que um elevado número de glomérulos se torne não funcionante.(1) Alguns dados sugerem que a IRA pode resultar duma combinação de PE e NTA.(9)

A monitorização da puérpera, durante as primeiras 48 horas, é crucial, pois muitas complicações podem surgir neste período, em particular o edema agudo do pulmão.(1) Este pode ocorrer em aproximadamente 3% das mulheres com PE,(10) podendo ser observado antes, durante, ou após o parto,(1) sendo uma das principais causas de morte nestas doentes.(10)

A administração sem restrição de fluidos intravenosos é reconhecida como um fator de risco significativo para o desenvolvimento de edema pulmonar agudo(10) em consequência da descompensação cardíaca.(1,10) O edema pulmonar pode também ter origem na diminuição da pressão colóido-oncótica(1) e aumento da permeabilidade capilar,(10) podendo ser agravado pela administração de glucocorticoides para acelerar a maturação pulmonar fetal.(1) O edema pulmonar agudo da grávida com PE pode também refletir a gravidade da doença.(10)

A síndrome de HELLP caracteriza-se por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia,(1,2) ocorrendo em 0,2 a 0,9% de todas as gestações e em

10-20% dos casos com PE grave, com uma taxa de mortalidade entre 7,4 a 34%.⁽⁹⁾ A síndrome HELLP ocorre, mais frequentemente, em múltiparas caucasianas com mais de 25 anos,⁽¹⁾ é observada, sobretudo, no 3º trimestre, com 10% dos casos a ocorrer antes da 27ª semana e 30% após o parto.⁽⁹⁾

A componente principal das perturbações que leva à síndrome HELLP é a lesão endotelial.⁽¹⁾ Em geral, o aumento das enzimas hepáticas e a diminuição de plaquetas ocorre antes da hemólise;⁽⁶⁾ a síndrome é usualmente autolimitada, mas podem ocorrer lesões hepáticas ou renais permanentes,⁽⁶⁾ apesar de ter resolução espontânea após o parto.⁽⁹⁾ Com alterações clínico-laboratoriais muito marcadas, a síndrome HELLP é passível de se complicar por meio de um quadro de coagulação intravascular disseminada.^(1,11)

Entre as causas mais comuns de CID estão a sepsis bacteriana, as doenças neoplásicas e as causas obstétricas,⁽¹²⁾ entre as quais a PE. Um quadro laboratorial de CID pode ser identificado em cerca de 20% das grávidas com PE, evidenciando-se clinicamente em menos de 10%.⁽¹⁾ A coagulação intravascular disseminada está associada a desfechos maternos adversos⁽¹¹⁾ e constitui uma complicação hemorrágica importante na gravidez.⁽¹⁾

A CID ocorre devido a uma produção excessiva de trombina em resposta a níveis elevados do fator tecidual.⁽¹²⁾ Esta ativação sistémica descontrolada da coagulação leva simultaneamente a trombose microvascular generalizada, que pode comprometer o fluxo sanguíneo para os órgãos e conduzir a falência multiorgânica.^(1,11) Devido à gênese continuada de trombina, instala-se, secundariamente, um consumo de plaquetas e de fatores da coagulação que pode induzir hemorragias graves,⁽¹⁾ e, conseqüentemente, o esgotamento dos fatores de coagulação e das plaquetas.⁽¹¹⁾ A hemorragia pode variar

desde os locais de punção venosa, petéquias e equimoses disseminadas, até hemorragias graves do trato gastrointestinal, pulmões ou SNC.(12)

Na PE, os fatores iniciadores estão relacionados com as alterações do endotélio,(1) assim como com “débris” celulares, mediadores inflamatórios e proteínas da coagulação que fazem parte de uma interação em que a ativação descontrolada da cascata da coagulação leva a CID.(11)

A relação entre a síndrome de PE e a CID é controversa, aceitando-se que o segundo é consequência do primeiro.(1) Ainda é desconhecido o mecanismo que leva à CID na PE,(11) permanecendo a dúvida acerca da sua origem no período final da gravidez ou da sua progressão contínua, à medida que surge a PE.

7 – UNIDADE FETO-PLACENTÁRIA E PROCESSO DE PLACENTAÇÃO NORMAL

A placenta é um órgão altamente especializado da gravidez que, juntamente com as membranas fetais e o líquido amniótico, sustém o normal crescimento e desenvolvimento do feto.(13) Tem funções que se assemelham às do pulmão, rim e fígado na vida pós natal(1) e é essencial para a troca de nutrientes, oxigénio e produtos do catabolismo entre a mãe e o feto em desenvolvimento,(1,7) sendo também responsável por induzir modificações no estado metabólico materno essenciais à manutenção da gravidez.(1) Esta unidade funcional – unidade fetoplacentária – é composta por tecido fetal, derivado do saco coriônico e por tecido materno, derivado do endotélio(3) e confere uma estreita interdependência entre o feto e a placenta.(1)

A placentação humana é um processo complexo e regulado.(14) O desenvolvimento da placenta origina-se com a diferenciação do trofoblasto da primeira linha celular extraembrionária numa camada interna – citotrofoblasto – e numa camada externa – sinciotrofoblasto.(1) Seguidamente, pensa-se que a normal placentação envolve um processo constituído por dois estágios, que incluem a formação duma ramificação de vasos dentro das vilosidades coriônicas de origem fetal,(7) (esboçando o futuro espaço interviloso (EIV) e as vilosidades corionicas aí presentes),(1) seguida da modificação da rede vascular existente.(7,13)

O evento chave na placentação é a invasão das artérias espiraladas maternas na decídua e do miométrio pelo citotrofoblasto fetal.(7,14,15) Durante este processo, o trofoblasto penetra o segmento intradecidual das artérias espiraladas,(15) destruindo e substituindo o endotélio vascular materno e invadindo a sua camada média, desnaturando os tecidos elástico e muscular.(1) Entre a 14^a e a 16^a semanas de gestação, ocorre a penetração dos segmentos intramiométriais;(1) este processo origina artérias uterinas

dilatadas e complacentes que não respondem ao controle vasomotor materno,(13) transformando-as em vasos de grande calibre e capacitância, com baixa resistência e grande fluxo sanguíneo.(7,14,15) A invasão celular do trofoblasto no tecido materno e a remodelação das artérias espiraladas asseguram um adequado fornecimento de sangue à unidade fetoplacentária.(13)

Normalmente, o desenvolvimento placentário precoce ocorre num ambiente hipóxico e a placenta vai sendo, progressivamente, mais oxigenada.(7) Alterações no desenvolvimento da função placentária têm, assim, efeitos dramáticos no feto e na sua capacidade de se desenvolver no ambiente intrauterino.(13)

7.1 – A placentação na Pré-eclâmpsia

Apesar de ainda não estar esclarecida a etiologia da PE,(1) a investigação centrava-se, até muito recentemente, na placentação anómala.(7) No entanto, atualmente pensa-se que a PE tem origem no desenvolvimento vascular anormal da placenta,(5) tendo sido demonstrado que a placenta de grávidas com PE está anormalmente desenvolvida e apresenta sinais de hipoxia.(7) A placenta da grávida com PE apresenta-se assim hipoperfundida,(15) devido a uma invasão incompleta e imperfeita das artérias espiraladas pelo trofoblasto,(1,15) que apenas alcança a decídua,(15) mantendo muito estreito o seu segmento terminal, com grande resistência ao fluxo sanguíneo e grande sensibilidade aos estímulos vasoconstritores.(1)

Quando a remodelação falha, a qualidade da perfusão uteroplacentária é alterada,(16) tendo sido descrito que a falência na conversão das artérias espiraladas resulta em hipoxia placentária permanente, insuficiência placentária,(7,15) libertação de fatores solúveis(15) e disfunção endotelial materna,(7) que, em consequência, se traduz na síndrome clínica de PE.(7,15)

8 – MECANISMOS ETIOLÓGICOS NA PRÉ-ECLÂMPSIA

Atualmente, pensa-se que a PE se caracteriza pela ativação do endotélio vascular,(4,16–18) semelhante a outros distúrbios vasculares, restando poucas dúvidas de que se trata de uma doença endotelial sistêmica materna.(16)

O indicador inicial de disfunção endotelial sistêmica na PE caracteriza-se pela presença no plasma de biomarcadores de ativação endotelial, como o fator de Von Willebrand, a trombomodulina e a endotelina,(4,19,20) concomitantemente com a diminuição da produção de vasodilatadores derivados do endotélio, como as prostaciclina.(7) A ativação endotelial envolve, inevitavelmente, a rede inflamatória sistêmica, incluindo a ativação dos leucócitos e do complemento, com disfunção na coagulação.(16)

O defeito endotelial no rim explica, provavelmente, a proteinúria e a falha na vasodilatação dependente do endotélio, que contribui para o desenvolvimento de hipertensão característico da doença.(4) Do mesmo modo, a lesão endotelial é também a causa provável do edema, por aumento da permeabilidade dos pequenos vasos.(18) No entanto, a base desta disfunção endotelial não é totalmente compreendida,(18) uma vez que parece ter múltiplas origens.(4)

8.1 – Stress Oxidativo

O *stress* oxidativo é considerado um elemento chave na patogenia da PE, embora o seu papel concreto ainda não tenha sido esclarecido.(19) Pensa-se que possa originar disfunção endotelial, em consequência da falência na remodelação das artérias espiraladas.(4) Contudo, permanece incerto se o *stress* oxidativo tem origem na hipoxia crônica, devido ao estreito lúmen das artérias espiraladas e consequente compromisso da

perfusão,(19) ou se surge por uma lesão de isquémia-reperfusão consequente ao fluxo de alta velocidade secundário na vasculatura materna.(14)

Uma célula ou tecido sofre *stress* oxidativo quando ocorre um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes, com preponderância dos primeiros.(19) É assim um estímulo inflamatório mediado por espécies reativas de oxigénio (ROS – *Reactive Oxygen Species*),(20) que despoletam uma cadeia de reações intracelulares que são tóxicas para a célula, ao conduzirem à perda da sua integridade, à função enzimática e à estabilidade genómica.(17)

A hipoxia pode levar a uma produção excessiva de ROS na placenta.(18) No entanto, dados recentes sugerem que a entrada do sangue materno no espaço intervilosos a uma pressão e ritmo elevados, de forma pulsátil, expõe as vilosidades placentárias a concentrações flutuantes de oxigénio molecular,(19) conduzindo a uma lesão do tipo isquémia-reperfusão.(14) Esta lesão é causada por altas concentrações de radicais livres que são produzidos quando o oxigénio molecular é reintroduzido num tecido isquémico.(19)

Na PE, o *stress* oxidativo não está limitado à placenta, encontrando-se disseminado na circulação materna.(18) Estudos recentes *in vitro* após o parto,(19) mostraram fortes evidências de que o *stress* oxidativo placentário e as ROS podem potenciar vias de sinalização inflamatórias e de resposta inflamatória sistémica,(17,19) que culminam com a libertação de detritos apoptóticos, fatores antiangiogénicos e mediadores inflamatórios que conduzem a disfunção endotelial e aos sintomas da PE.(4,17–19)

Muitos dos mecanismos etiológicos que procuram explicar a origem da síndrome de PE encontram-se interligados.(4) É o caso do *stress* oxidativo e das micropartículas,

uma vez que as ROS têm sido consideradas como uma causa *major* de apoptose do sinciciotrofoblasto,(18) sendo os detritos celulares e moleculares libertados na circulação materna.(4,17)

8.2 – Micropartículas

As micropartículas são marcadores de ativação e apoptose celular.(18) Foram descritas, pela primeira vez, há cerca de 30 anos atrás como “*platelet dust*”.(18,21) Atualmente, consideram-se nanofragmentos de membrana com propriedades pró-coagulantes e pró-inflamatórias,(18) podendo contribuir para a resposta inflamatória sistêmica e disfunção endotelial;(4,19) podem ainda ser produzidas em consequência da mesma.(21) Estas micropartículas atuam no endotélio diminuindo a produção de ON, que constitui um fator *major* para a sobrevivência do endotélio.(18)

Durante a gravidez, a placenta mantém-se num estado dinâmico de crescimento e apoptose(4) e, como tal, as micropartículas derivadas da placenta estão presentes no sangue de grávidas saudáveis.(4,17) Estudos recentes têm demonstrado que estes detritos placentários se encontram, significativamente, aumentados nas grávidas com PE,(4,17,18) refletindo a lesão de isquemia-reperusão e uma elevada taxa de apoptose sinciciotrofoblastica nestas doentes.(18,19)

8.3 – Fatores Angiogénicos

Uma das teorias mais investigadas coloca a hipótese da existência de fatores circulantes, elaborados, provavelmente, pela placenta, estarem na origem da doença materna,(7) criando um estado antiangiogénico mediado por vários fatores.(15)

Dois fatores pro-angiogénicos, o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) e o *Placental Growth Factor* (PlGF),(16) são sintetizados pela placenta e circulam em altas concentrações na gravidez normal.(4) O VEGF é um importante fator de sobrevivência

para o endotélio,(17) ao promover a vasodilatação através da síntese de ON e PGI₂ pelas células endoteliais.(20) Assim sendo, a sua inibição poderá estar na origem da disfunção endotelial generalizada observada na PE.(17,20)

Para além do VEGF e do PlGF, a placenta produz também uma variante do recetor do VEGF e do PlGF – *fms-like tyrosine kinase1* (Flt1).(15,20) O *splicing* alternativo de Flt1 leva à produção de uma proteína antiangiogénica solúvel segregada endogenamente,(5,20) referida como *soluble fms-like tyrosine kinase1* (sFlt1), que carece dos domínios citoplasmático e transmembranar, mantendo o domínio de ligação.(5,15,19) Evidências crescentes sugerem que o sFlt1 é um dos fatores primordiais envolvido na patogénese da PE.(19)

Assim, o sFlt1 é um fator antiangiogénico *major*(16) que circula livre no plasma(7) e atua como um potente antagonista do VEGF e do PlGF, ao ligar-se aos mesmos na circulação,(7,15,20) prevenindo a sua interação com os seus recetores membranares endógenos.(5,7,19) Tem sido demonstrado, existir um aumento tanto na produção placentária, como nos níveis séricos de sFlt1 na circulação materna de grávidas com PE estabelecida,(4,5,7) que precede o início dos sintomas.(5,15) Consistentemente com o seu efeito antagonista, o aumento do sFlt1 está associado a diminuição dos níveis de VEGF e PlGF livres na circulação de grávidas com PE.(4,7,15) Esta redução nos níveis dos fatores angiogénicos traduz-se numa diminuição da síntese de fatores endoteliais como o ON e as PGI₂.(4)

A origem da sobre-expressão do sFlt1 na PE poderá ser explicada pelo *stress* oxidativo,(4) uma vez que foi demonstrado o aumento da síntese de sFlt1 em culturas primárias de citotrofoblasto, quando sujeitas a baixas pressões de oxigénio, sugerindo que a expressão do mesmo pode ser estimulada por hipoxia.(7,15) No entanto, apesar da

hipoxia ser um estímulo predominante para a libertação de sFlt1 na PE, o mecanismo inflamatório parece também contribuir para a génese da doença.(20)

Outro factor antiangiogénico solúvel segregado pela placenta que se apresenta elevado nas grávidas com PE é a endoglina solúvel (sEng).(5,15) A sEng é o domínio extracelular solúvel da endoglina que pode ser separado da mesma e encontrado no plasma.(7) A sEng é um co-recetor solúvel do TGF- β (*transforming growth factor beta*) derivado da placenta,(5,7) que se liga ao TGF- β e o antagoniza.(15) É expresso, maioritariamente, na superfície das células endoteliais, mas também no sinciciotrofoblasto placentário.(5,7,20) Pode inibir a formação do vaso capilar endotelial e promover a permeabilidade vascular,(4,7) contribuindo também para a regulação do tónus vascular através da sua interação com a síntese de ON.(7,20)

Nos estudos em murinos, a sEng parece exacerbar a lesão vascular mediada pelo sFlt1,(5) tendo sido colocada a hipótese de que sEng e sFlt1 atuam sinergicamente, contribuindo para a síndrome de PE através de mecanismos diferentes mas complementares.(15) Quando sobre-expressa em ratos, a sEng causa proteinúria e hipertensão mais graves do que as observadas com a sobre-expressão isolada de sFlt1,(7) sugerindo que a sEng em combinação com sFlt1 amplia a disfunção endotelial e induz sintomas de PE mais severos, incluindo a síndrome HELLP e o edema cerebral.(5,15)

8.4 – Inflamação,

A gravidez normal é considerada, por si só, um estado de inflamação moderada.(4) Apesar disso, uma resposta inflamatória excessiva tem sido proposta como o mecanismo preponderante que contribui para a disfunção endotelial e a síndrome de PE.(19) A PE não é assim uma condição isolada, mas antes um extremo de uma resposta inflamatória sistémica e contínua da grávida, provocada pela própria gravidez.(17)

Sabe-se agora que a ativação endotelial é um reflexo do aumento do estado inflamatório geral, em que o endotélio é parte integrante da rede inflamatória.(17,18) A resposta inflamatória na PE é disseminada,(17,21) envolvendo todas as células e proteínas no sangue, nomeadamente, as plaquetas, o complemento e a cascata da coagulação.(17)

Este estado inflamatório aumentado está associado à ativação leucocitária materna na PE,(4) cujas potenciais consequências incluem a libertação de citocinas pró-inflamatórias, o aumento da adesão leucocitária ao endotélio vascular e consequentemente a disfunção endotelial, presente na PE.(4,17,19)

Os fatores etiológicos iniciais na patogenia da PE permanecem sob investigação, mas pensa-se que a heterogeneidade desta doença advém de mecanismos patogénicos variados.(20) A invasão incompleta e imperfeita das artérias espiraladas pode estar na origem do *stress* oxidativo e da produção de ROS.(4,20) Estes medeiam uma resposta inflamatória que desencadeia uma série de reações,(17) nomeadamente a libertação de fatores antiangiogénicos pela placenta e a sinalização das vias de apoptose do sinciciotrofoblasto(18) com consequente libertação de micropartículas na circulação materna,(4,17) as quais constituem em si um estímulo inflamatório.(18)

Desta forma, os mecanismos etiológicos que procuram explicar a origem da PE não ocorrem de forma isolada, encontrando-se, de alguma forma, interligados.(4)

9 – A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NO RISCO CARDIOVASCULAR E O SEU PAPEL NAS MANIFESTAÇÕES VASCULARES DA SÍNDROME DE PRÉ-ECLÂMPSIA

9.1 – Risco cardiovascular nas mulheres com pré-eclâmpsia

Como já referido anteriormente, o parto resolve os sintomas clínicos da síndrome de PE,(4,5) não obstante, as implicações da PE parecem estender-se para além do período da gravidez.(22) Diversos estudos epidemiológicos realizados com mulheres que sofreram de PE têm, recentemente, demonstrado aumento do risco para doença cardiovascular nos anos que sucedem a gravidez.(2,15,22–24)

A disfunção endotelial parece ser um denominador comum entre a PE e a doença cardiovascular,(4,24) uma vez que tem sido demonstrado que mulheres que sofreram de PE no passado apresentam uma função endotelial anómala.(4) O mecanismo potencial para a doença cardiovascular a longo prazo parece incluir a disfunção endotelial, vascular e metabólica presente durante a PE,(15,22,24) que não recuperam no pós-parto.(15,23) Uma hipótese alternativa refere que as mulheres que desenvolvem PE durante a gravidez têm um risco subjacente desconhecido,(4) podendo a PE constituir um marcador de doença cardiovascular futura, uma vez que ambas as condições partilham uma patogenia semelhante e apresentam fatores de risco comuns,(23,24) como a diabetes, a obesidade e a hipertensão.(4) Evidências recentes demonstraram que a inflamação sistémica característica da PE persiste até 5 a 8 anos após o parto, podendo esta fazer também parte do mecanismo subjacente à doença cardiovascular futura.(24)

Tem sido demonstrado que mulheres que sofreram de PE apresentam risco três a quatro vezes superior de desenvolver HTA, doença cardíaca e acidente vascular cerebral 5 a 15 anos após a gravidez(2,22) e risco duas vezes superior de morrer por evento cardiovascular ou cerebrovascular, em comparação com mulheres que tiveram gravidez

normal.(22,23) O risco parece ser também superior em mulheres com PE recorrente, que tiveram um parto prematuro ou que tiveram uma gravidez com restrição do crescimento fetal.(2) Foi também descrita uma taxa aumentada de hospitalizações por doença coronária isquêmica entre as mulheres que sofreram de PE nos 15 anos após a gravidez.(23)

Em 2011, a *American Heart Association* adicionou a PE à lista de fatores de risco para doença cardiovascular.(2)

9.2 – A Disfunção Endotelial no Síndrome de Pré-eclâmpsia

A disfunção vascular materna sistêmica é um fenótipo *major* da gravidez com PE.(22) A ativação das vias inflamatórias e da coagulação são importantes na patogênese da doença vascular e ambos os sistemas têm uma íntima interação, uma vez que a coagulação e a atividade inflamatória se modulam mutuamente.(18) A liberação de fator de Von Willebrand pelo endotélio aumenta a reatividade das plaquetas aos mediadores inflamatórios, que, por sua vez, podem participar diretamente na ativação plaquetar.(18) Todos estes processos parecem estar intrinsecamente relacionados com a PE, contribuindo para o aumento da resistência vascular periférica, hipercoagulabilidade, hipertensão materna e proteinúria.(18,22)

A ativação endotelial procura a integridade vascular, representando um espectro de respostas a diferentes estímulos fisiológicos e patológicos que surge quando respostas adaptativas iniciais se tornam prejudiciais devido ao seu prolongamento ou exacerbação.(25) O mecanismo envolve um desequilíbrio na produção de vasoconstritores e vasodilatadores nas células endoteliais, hiperresponsividade a estímulos constritores e reduzida dilatação dependente do endotélio.(22,24) Numa simplificação do processo patológico, as células endoteliais sofrem alterações de um

fenótipo antiaderente, anticoagulante, vasodilatador e anti-inflamatório para um estado ativado pro-aderente, pro-coagulante e pro-inflamatório.(25)

Na gravidez normal, em resposta a estímulos mecânicos e químicos, as células endoteliais libertam moléculas vasoativas que induzem relaxamento do músculo liso vascular e vasodilatação.(22) A lesão endotelial crónica resulta na redução da dilatação dependente do endotélio e das propriedades anticoagulantes através de diversos mecanismos,(22,25) incluindo a redução da biodisponibilidade de ON e PGI₂ e de propriedades fibrinolíticas comprometidas.(22,25) O ON inibe a adesão leucocitária ao endotélio e tem efeitos antitrombóticos e antiapoptóticos,(24) atuando sinergicamente com a PGI₂ como potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetar.(1)

A redução da resistência vascular periférica no início da gravidez é uma das maiores adaptações hemodinâmicas da gravidez normal.(22) Na PE, as adaptações vasculares maternas são aberrantes e a disfunção endotelial resulta em vasoconstrição generalizada e diminuição do fluxo sanguíneo a múltiplos órgãos.(22,24) A vasoconstrição surge do desequilíbrio na secreção de endotelina, tromboxano A₂ e angiotensina II,(23) fatores derivados do endotélio que têm sido implicados na disfunção vascular sistémica da PE e de outras doenças hipertensivas.(22,23) Altas concentrações de ROS estimulam a via do ácido araquidónico a produzir tromboxano A₂,(18) que apresenta potente atividade vasoconstritora e promove a agregação plaquetar, condicionando exacerbação do consumo de plaquetas quando em excesso.(1) O seu efeito vasoconstritor é ainda amplificado,(22) uma vez que aumenta a sensibilidade das paredes arteriolares aos vasoconstritores, potenciando o efeito da angiotensina II e da endotelina.(1,22)

A sintomatologia da PE resulta assim da vasoconstrição devido ao aumento da responsividade a vasoconstritores derivados do endotélio,(14,22) da permeabilidade

vascular aumentada e redistribuição para compartimentos intersticiais e da ativação plaquetar, que conduz a trombose intravascular.(14)

Após uma lesão vascular, o endotélio controla a resposta inflamatória e procoagulante, limitando a adesão plaquetar e a formação de trombina a locais de lesão vascular.(25) Quando existe disfunção endotelial sistêmica, as diferentes manifestações clínicas surgem da falência desta regulação pelas células endoteliais,(22,25) cujo papel nas doenças da microcirculação, como a CID foi já estabelecido.(25)

10 – COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A hemostase constitui um mecanismo de defesa contra a lesão vascular e hemorragia e é mediada, primariamente, pelas plaquetas em resposta à lesão da parede vascular.(25) O principal estímulo à coagulação é a libertação do fator tecidual (FT),(26) o que leva à formação de trombina através da via extrínseca da coagulação.(11) A formação de trombina é perpetuada através da via intrínseca e o aumento da mesma resulta na clivagem do fibrinogénio em fibrina.(27) O endotélio normal passa a ter atividade anticoagulante através da sua ligação ao recetor endotelial trombomodulina.(27) O processo de hemostase normal encontra-se esquematizado na *Figura 1*.

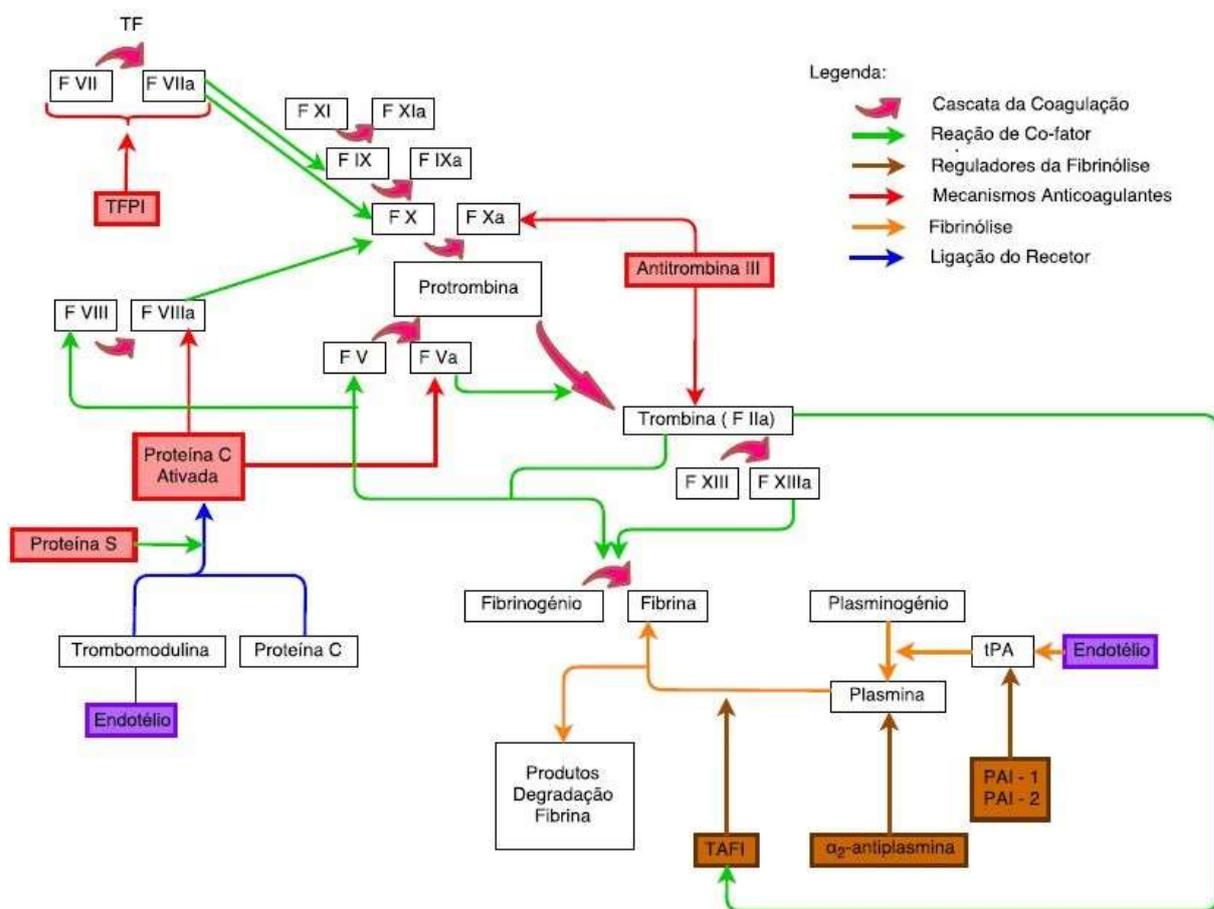


Figura 1 – Representação esquemática da cascata da coagulação que se inicia pela libertação de fator tecidual (TF) e seus mecanismos anticoagulantes, nomeadamente

a antitrombina III, a proteína C ativada e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), da fibrinólise, que se inicia com a libertação do ativador do plasminogénio tecidual (tPA) e seus mecanismos reguladores, como são o inibidor do ativador do plasminogénio (PAI), a α_2 -antiplasmina e o inibidor da fibrinólise ativado por trombina (TAFI)(12,27)

A CID é uma síndrome clinicopatológica grave(12) que ocorre quando o processo da hemostase é perturbado e foge aos seus mecanismos reguladores.(25,27) A resposta do sistema da coagulação passa de naturalmente protetora a uma resposta mal adaptada, com conseqüente ativação sistémica da coagulação.(11,26,27)

A CID não é uma doença, ocorrendo de forma secundária a um distúrbio subjacente,(11,26–29) refletindo a variedade de mecanismos em que eventos clínicos podem alterar a hemostase normal.(27,29) O controlo da doença subjacente deve ser a preocupação principal, uma vez que as tentativas de controlo da CID sem tratar a sua origem são geralmente infrutíferas.(12) As taxas de mortalidade variam entre 30 a 80%, dependendo da doença subjacente, da gravidade da coagulação intravascular e da idade do paciente.(12)

Um aumento na formação de trombina, a supressão dos mecanismos anticoagulantes fisiológicos, o compromisso da fibrinólise,(12,26,28) assim como a ativação da resposta inflamatória têm sido alguns dos mecanismos implicados na etiologia desta síndrome.(25,28) O mecanismo primário da CID é a produção descontrolada de trombina quando o sangue é exposto a níveis anormalmente elevados do FT,(12) conduzindo a uma trombose microvascular disseminada, com conseqüente deposição sistémica de fibrina nos vasos de pequeno e médio calibre, (11,12,26) o que pode comprometer o fornecimento de sangue a vários órgãos e culminar com falência multi-orgânica.(12,26,29) Devido à ativação contínua do sistema da coagulação, o

consumo de fatores da coagulação e plaquetas pode culminar na sua exaustão,(11,26) resultando em hemorragia disseminada.(11,12,26,29) Assim, a uma ativação excessiva e descontrolada do sistema hemostático, pode seguir-se uma coagulopatia de consumo severa que conduz a hemorragia e a falência orgânica.(28,29)

Apesar do forte estímulo à coagulação que surge da libertação do FT, a coagulação não se perpetua se os mecanismos anticoagulantes fisiológicos funcionarem apropriadamente.(11,26) Na CID todos os mecanismos naturais *major* da anticoagulação – a antitrombina III, o sistema da proteína C ativada e a via do inibidor do fator tecidual – parecem estar comprometidos,(11,26) com o equilíbrio hemostático a ser perturbado pela subregulação dos mesmos(25) e pela supressão simultânea da fibrinólise normal.(12)

O inibidor mais importante da trombina, a antitrombina III, surge significativamente reduzido no plasma durante a CID.(11,26) A CID grave está associada a níveis de antitrombina III no plasma inferiores a 60% do normal,(12) devido a uma combinação do seu consumo e da sua síntese comprometida.(26) O mesmo acontece com o sistema da proteína C ativada, em que o compromisso da síntese,(11,26) a subregulação da trombomodulina endotelial e a diminuição na concentração de proteína S livre resultam em ativação reduzida da proteína C,(11,26) o que compromete a adequada regulação da coagulação ativada.(26)

O compromisso da fibrinólise contribui para a extensão e acumulação da fibrina intravascular.(25) Vários estudos indicam que o sistema fibrinolítico se encontra suprimido por ocasião da ativação máxima da coagulação durante a CID.(11,12,26) Esta supressão é causada por um aumento contínuo da concentração plasmática do inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI-1), o principal inibidor do sistema fibrinolítico.(11)

As células endoteliais têm um papel central na resposta hemostática, tanto na iniciação, como na amplificação da formação de trombina(11,25) e modulam as vias anticoagulantes que regulam a coagulação.(11) Também é nas células endoteliais que são sintetizados e armazenados os inibidores e ativadores *major* do sistema fibrinolítico,(25) incluindo o ativador do plasminogénio tecidual (tPA) e o seu inibidor, o PAI-1.(27)

Células endoteliais, disfuncionais ou ativadas, assim como micropartículas, mediadores inflamatórios e proteínas da coagulação são todos parte integrante na ação conjunta, na qual a ativação descontrolada da cascata da coagulação leva a CID.(11) A resposta inflamatória sistémica com a libertação de várias citocinas pró-inflamatórias desempenha um papel fundamental na geração destes defeitos da coagulação,(11,12,26) sendo o endotélio a interface onde a inflamação e ativação inapropriada do sistema da coagulação se concretiza.(25)

A origem do FT não é completamente conhecida, mas tanto leucócitos como células endoteliais podem contribuir para a formação de trombina mediada pela via do FT.(25) Pensa-se que o aumento das citocinas inflamatórias na circulação pode levar à expressão aumentada de FT pelos leucócitos e células endoteliais.(11)

O endotélio modula as vias anticoagulantes naturais, incluindo o sistema da proteína C ativada, o inibidor da via do FT (TFPI – *tissue factor pathway inhibitor*) e a antitrombina III.(25) Na inflamação severa, múltiplas vias anticoagulantes parecem estar disfuncionais,(25,28) tendo sido demonstrado que citocinas inflamatórias diminuem a expressão da trombosmodulina no endotélio, o que resulta na disfunção do sistema da proteína C.(25) Todas as vias anticoagulantes encontram-se ligadas ao endotélio, sendo provável que a disfunção das células endoteliais tenha um papel importante no compromisso da função destes mecanismos anticoagulantes.(26)

O diagnóstico de CID baseia-se na avaliação clínica do doente, na trombocitopenia e nas anomalias laboratoriais da coagulação.(12,26–28,30) Está dependente da interpretação de vários parâmetros hemostáticos e não de um teste isolado.(27) Uma vez que não existe um único exame que possa estabelecer o diagnóstico de CID,(11,12,29,31) a sua verdadeira incidência é desconhecida.(11,29) As anomalias dos testes laboratoriais nem sempre estão presentes durante a primeira fase trombótica da CID.(28) Assim, os múltiplos testes laboratoriais devem ser repetidos ao longo do tempo, de modo a caracterizar as alterações dinâmicas.(11)

As alterações laboratoriais clássicas encontradas na CID são o prolongamento do tempo de protrombina (TP) e do TTPa, contagem de plaquetas baixa ou o seu rápido declínio,(11,12,26–28) presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico,(12) níveis reduzidos de fibrinogénio e concentrações elevadas de PDF.(27) Os resultados de TP e TTPa encontram-se prolongados em 50-75% dos casos severos de CID,(28) sendo que a deteção de uma proporção de TP superior a 1,5 e/ou de TTPa superior a 2,5 se correlaciona com um mau prognóstico.(28,31) A trombocitopenia ou o declínio rápido da contagem de plaquetas é um importante marcador diagnóstico de CID,(26) constituindo desta forma um indicador rápido e acessível para avaliação da CID e da sua evolução.(26,28) Tipicamente, o número de plaquetas está alterado em 98% dos doentes, com valores inferiores a $5,0 \times 10^9/L$ em doentes críticos;(28,31) todavia, a especificidade e sensibilidade da trombocitopenia e a contagem de plaquetas para o diagnóstico de CID são limitadas, não podendo ser considerada isoladamente.(26–28)

Para o diagnóstico de CID foram desenvolvidos recentemente sistemas de classificação que usam uma combinação de múltiplos testes clínicos e laboratoriais.(26,28–31) Em muitos casos a CID desenvolve-se gradualmente e sob

diferentes mecanismos,(11) pelo que a introdução dos sistemas de classificação providencia uma avaliação objetiva e correlaciona-se com a observação clínica.(11,30)

O sistema de classificação desenvolvido em 2001 pela *International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) é baseado num algoritmo de 5 testes diagnósticos(11,26–28,30,31) que incluem a contagem de plaquetas, a concentração de fibrinogénio, os marcadores de fibrina, como o são os PDF, e o TP (Valor do doentes/Valor normal).(26–28,30,31) Um resultado superior ou igual a 5 indica CID evidente, enquanto um resultado menor que 5 não descarta o diagnóstico de CID mas indica um quadro pouco evidente.(26–28,30) Esta classificação diagnóstica alcança, dependendo dos estudos, uma sensibilidade que varia de 91 a 95,2% e uma especificidade que varia de 81 a 98%.(26–28,30,31)

A *Japanese Association for Acute Medicine* (JAAM) publicou uma outra classificação semelhante em 2005, na qual incluiu o critério da síndrome de resposta inflamatória sistémica e exclui a concentração de fibrinogénio em relação à classificação da ISTH.(11,28) Nesta classificação, um resultado de 4 é suficiente para o diagnóstico de CID,(28) oferecendo um bom valor preditivo para o seu diagnóstico e na identificação de doentes críticos.(11)

Apesar de existir uma boa correlação entre estes sistemas de classificação e o desenvolvimento de CID,(11,26–28,30,31) devido às alterações fisiológicas da coagulação que ocorrem durante a gravidez, a utilidade destes sistemas de classificação permanece sob análise na população obstétrica.(29,31) Assim, Erez *et al.*(31) estruturou recentemente a classificação da ISTH para uma classificação adaptada à gravidez. Incluíram a contagem de plaquetas, a concentração de fibrinogénio e a diferença no TP, alcançando uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 96% para o diagnóstico

de CID na gravidez.(11,31) O quadro comparativo dos sistemas de classificação descritos anteriormente encontra-se representado na *Tabela 1*.

Tabela 2 – Comparação entre classificações para diagnóstico de CID modificada para a gravidez de Erez et al(11,31)

| Parâmetros | ISHT score | JAAM score | ISHT score gravidez |
|---|---|--|---------------------------------|
| <i>Contagem de plaquetas (10⁹/L)</i> | > 100 = 0 | < 80 ou diminuição de > 50% em 24h = 3 | < 50 = 1 |
| | < 100 = 1 | ≥ 80 mas < 120 ou diminuição de > 30% em 24h = 1 | 50 – 100 = 2 |
| | < 50 = 2 | > 120 = 0 | 100 – 185 = 2 |
| | | | > 185 = 0 |
| <i>Produtos de Degradação da Fibrina</i> | Sem aumento = 0 | ≥ 25 = 3 | |
| | Aumento moderado = 2 | ≥ 10 = 1 | |
| | Aumento significativo = 3 | < 10 = 0 | |
| <i>TP (Valor doente/Valor normal)</i> | < 3 seg = 0 | ≥ 1.2 = 1 | < 0.5 = 0 |
| | ≥ 3 seg mas < 6 seg = 1 | < 1.2 = 0 | 0.5 – 1 = 5 |
| | ≥ 6 seg = 2 | | 1.0 – 1.5 = 12 |
| | | | > 1.5 = 25 |
| <i>Concentração Fibrinogénio (g/L)</i> | > 1.0 = 0 | | 3.0 = 25 |
| | < 1.0 = 1 | | 3.0 – 4.0 = 6 |
| | | | 4.0 – 4.5 = 1 |
| | | | > 4.5 = 0 |
| <i>Critérios de SRIS</i> | | ≥ 3 = 1 | |
| | | 0 – 2 = 0 | |
| Classificação | > 5: compatível com CID evidente | ≥ 4: Sugestivo de CID | > 26: Alta probabilidade de CID |
| | < 5: sugestivo (não compatível) de CID não evidente | | |

ISTH, International Society for Thrombosis and Haemostasis; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; CID, coagulação intravascular disseminada; TP, tempo de protrombina; SRIS, síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

As manifestações clínicas da CID estão relacionadas com a magnitude do desequilíbrio da hemostase, com a doença subjacente ou ambas.(12) As anomalias encontradas mais habitualmente são hemorragias, desde petéquias e equimoses a hemorragias graves do trato gastrointestinal, dos pulmões e do SNC.(12) A CID aguda e severa é caracterizada por hemorragia multiorgânica difusa, necrose hemorrágica e trombos nos vasos sanguíneos.(11,26) As complicações hemodinâmicas e o choque são comuns.(12) No entanto, apesar do quadro clínico ser tipicamente o de uma síndrome hemorrágica, é importante lembrar que 10% dos doentes se apresentam apenas com fenómenos trombóticos.(1)

11 – COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA GRAVIDEZ

Os riscos inerentes à coagulação intravascular disseminada na grávida foram reconhecidos e descritos, pela primeira vez, na literatura obstétrica em 1901, por Joseph DeLee.(29) A hemorragia de causa obstétrica permanece, nos dias de hoje, a principal causa de morte materna no mundo.(29) Muitas doenças obstétricas podem predispor ou precipitar CID,(1,11,12) entre outras o descolamento prematuro da placenta (DPP), a placenta prévia, a embolia do líquido amniótico, a PE/eclâmpsia e a síndrome HELLP, a morte fetal em útero, o aborto séptico e a mola hidatiforme.(12,26–30) A taxa de CID na gravidez varia, dependendo dos estudos, entre 0,03 e 0,35%.(11,29,31) Um estudo retrospectivo de 151 678 partos realizado por Rettray *et al*(29) descreve a ocorrência de 1 morte em cada 16 grávidas que desenvolveram CID (6,1%), colocando a CID como um fator adverso de mortalidade materna.(29) No mesmo estudo, foi desenvolvida um sistema de estadiamento da severidade da CID de causa obstétrica, presente na tabela 3.

Tabela 3 – Estadiamento da severidade da CID de causa obstétrica

| Severidade da CID | Resultados laboratoriais |
|---|---|
| Estágio 1 | ↑ PDF |
| CID compensada de baixo grau | ↓ Contagem de plaquetas |
| Estágio 2 | ↑ PDF |
| CID descompensada, sem falência hemodinâmica | ↓↓ Contagem de plaquetas ↓ Fibrinogénio ↓ fatores V e VIII da coagulação |
| Estágio 3 | ↑↑ PDF |
| CID exuberante com falência hemodinâmica | ↓↓ Contagem de plaquetas Depleção grave de todos os fatores da coagulação ↓↓ Fibrinogénio |

CID, coagulação intravascular disseminada; PDF, produtos de degradação da fibrina

A gravidez normal está associada a uma reorganização profunda dos sistemas da coagulação e fibrinólise,(27,28) o que, no contexto da circulação útero-placentaria,

constitui um desafio ao sistema hemostático, de modo a garantir o fluxo sanguíneo, mas também minimizar o risco hemorrágico durante o parto.(28) A coagulação encontra-se, assim, ajustada de modo a diminuir o risco de hemorragia durante o parto, nomeadamente pela subregulação do sistema anticoagulante,(27,28,30) estando presentes alterações da coagulação que favorecem uma tendência trombótica.(1,27) A gravidez é também caracterizada por perturbações no sistema fibrinolítico, com um aumento significativo das concentrações de fibrinogénio quando comparado com mulheres não grávidas, o que agrava ainda mais essa tendência trombótica.(28,30)

Um estado hipercoagulável fisiológico tem sido descrito durante a gravidez como resultado de alterações hormonais.(28) Evidências recentes suportam a participação da placenta no mecanismo hemostático, com a produção e libertação de FT, formação de trombina e subsequente deposição de fibrina no leito placentário.(28) As células trofoblásticas produzem ainda reguladores endoteliais da hemostase, como a trombosmodulina – o recetor endotelial da proteína C – e o TFPI.(28) Estão descritos aumentos significativos nas concentrações plasmáticas da maioria dos fatores da coagulação, nomeadamente os fatores VII, VIII, X,(28,30) podendo as concentrações dos fatores VII e X estar aumentadas até 10 vezes durante a gravidez.(28,30) Também estão descritas elevações do complexo trombina-antitrombina e de fragmentos de protrombina na gravidez normal.(30) Além disso, ocorre diminuição dos níveis de atividade anticoagulante, especialmente da proteína S, cujas concentrações livres diminuem em cerca de 55% durante a gravidez.(30) Devido ao aumento da atividade do fator VII ou à diminuição da atividade da proteína S,(28,30) 40% das grávidas pode ainda desenvolver resistência adquirida à proteína C, não relacionada com a mutação do fator V de Leiden.(30)

A maioria das alterações fisiológicas descritas anteriormente dão origem a um estado vulnerável para a existência de coagulação intravascular.(27,28) Vários distúrbios patológicos associados à gravidez podem alterar dramaticamente este equilíbrio frágil, resultando, assim, na estimulação e ativação excessiva da coagulação.(28)

O diagnóstico de CID na gravidez permanece clínico e subjetivo,(29) sendo a detecção precoce da causa subjacente e a sua remoção essenciais para reduzir a morbidade e mortalidade da mãe e do feto.(28) No estudo retrospectivo descrito anteriormente,(29) é referido que, de entre as 49 grávidas que desenvolveram CID, 73,5 % das sobreviventes sofreram de morbidades severas. Na tabela 4, encontram-se descritas os marcadores de morbidade considerados e as suas percentagens respetivas.

***Tabela 4** – Marcadores de morbidade considerados por Rattray et al(29) nas grávidas que desenvolveram CID e respetivas percentagens*

| | |
|---|-------|
| Transfusão de 5 ou mais unidades de sangue | 59,2% |
| Histerectomia de emergência | 18,4% |
| Admissão na UCI | 40,8% |
| Diálise devido a NTA | 6,1% |

CID, coagulação intravascular disseminada; UCI, unidade de cuidados intensivos; NTA, necrose tubular aguda

A CID constitui assim um marcador de complicações obstétricas severas associado a taxas altas de morbidade e mortalidade materna.(29)

12 – COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA PRÉ-ECLÂMPsia

Um quadro laboratorial de CID pode ser identificado em cerca de 20% das grávidas com PE,(1) mas só se evidencia clinicamente em menos de 10%.(1,28) Estudos recentes identificam a PE como a 3ª causa mais comum de CID de causa obstétrica.(29) Outro estudo realizado com 24 693 grávidas mostrou que, entre aquelas que desenvolveram CID, 12,6% tinham PE.(11,31) No estudo de Rattray *et al*(29) referido, os dados obtidos referem que entre as grávidas que desenvolveram CID, 14% sofriam de PE ou síndrome HELLP,(11,30) sendo que destas, 57,1% apresentaram morbidade severa.(29) A tabela 5 especifica os marcadores de morbidade considerados em grávidas com PE que desenvolveram CID.

Tabela 5 – Complicações maternas presentes em grávidas com PE que desenvolveram CID, e no total(29)

| | PE | Total |
|---|---------|-----------|
| Casos, n° (%) | 7 (14%) | 49 (100%) |
| Transfusão de 5 ou mais unidades de sangue | 42,9% | 59,2% |
| Histerectomia de emergência | 0% | 18,4% |
| Admissão na UCI | 57,1% | 40,8% |
| Diálise devido a NTA | 14,3% | 6,1% |
| Morte materna | 14,3% | 6,1% |

PE, pré-eclâmpsia; CID, coagulação intravascular disseminada; UCI, unidade de cuidados intensivos; NTA, necrose tubular aguda

As mulheres com PE apresentam um estado hipercoagulável superior às outras grávidas, ocorrendo a ativação da coagulação num estado precoce da doença que antecede frequentemente os sintomas e as alterações laboratoriais.(18) A tabela 6 correlaciona os estágios de severidade de CID com a PE e outras causas comuns de CID na gravidez.

Tabela 6 – *Dados percentuais relativos à severidade de CID para cada uma das causas mais comuns de CID obstétrica do estudo populacional realizado por Rettray et al(29)*

| Causas de CID na gravidez | Estágios de Severidade (%) | | |
|---------------------------|----------------------------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 |
| DPP (%) | 16,7 | 66,6 | 16,7 |
| HPP(%) | 7,1 | 64,3 | 28,6 |
| PE (%) | 14,3 | 57,1 | 28,6 |
| Sepsis (%) | 0 | 66,7 | 33,3 |

CID, coagulação intravascular disseminada; DPP, descolamento prematuro da placenta; HPP, hemorragia pós-parto; PE, pré-eclâmpsia

Evidências recentes sugerem que, em várias condições associadas a CID, a resposta sistêmica materna é o resultado da ativação endotelial.(11) Também na PE, os fatores iniciadores estão relacionados com as alterações do endotélio,(1) uma vez que a disfunção endotelial secundária a uma resposta inflamatória materna exacerbada resulta, entre outros, na diminuição de prostaglandinas e ON, o que potencia a agregação plaquetar.(27) Existe uma forte correlação entre o estado inflamatório na PE e a disfunção da coagulação,(11,25,26,28) uma vez que os mediadores inflamatórios libertados pela placenta podem induzir a ativação da cascata da coagulação.(28) Do mesmo modo, tem sido associada à fisiopatologia da CID na PE a hipoxia placentária, que precipita a resposta endotelial pelo aumento da expressão de VEGF.(11,30) O aumento do VEGF na

circulação materna aumenta a expressão endotelial de FT, cujo resultado final é a ativação da cascata da coagulação.(30)

Estes eventos resultam no consumo dos fatores da coagulação, depósito de fibrina na microcirculação e formação de trombos na superfície materna da placenta.(11) A esta ativação da cascata da coagulação segue-se a fibrinólise e a libertação de PDFs, que contribuem, de forma contínua, para o progresso da CID.(11,30) Este estado de coagulopatia intravascular reflete-se no aumento plasmático da fibrina, na diminuição da concentração de PAI-1 e na diminuição da contagem de plaquetas.(28,30) Assim, a trombocitopenia característica da PE surge do aumento da destruição plaquetar pela microangiopatia e pelo excesso do seu consumo em consequência da ativação sistémica da coagulação.(1) A baixa contagem de plaquetas, assim como a redução dos níveis de antitrombina, e de trombomodulina endotelial correlacionam-se com a gravidade da doença.(18)

Como referido anteriormente, as alterações fisiológicas da coagulação na gravidez dão origem a um estado pró-trombótico frágil e vulnerável, facilmente desequilibrado pelos mecanismos fisiopatológicos da PE.(28,30) Assim, a CID na PE é precipitada pela libertação sistémica massiva e descontrolada de substâncias pro-inflamatórias e micropartículas placentárias, assim como mediadores que dão origem a disfunção endotelial,(30) cujo papel é central na disseminação da coagulação intravascular.(25,26)

13 – CONCLUSÃO

A PE surge, atualmente, como uma doença obstétrica em que existe ainda muito por se conhecer. Até aos dias de hoje, o parto constitui a única resolução para os sintomas desta doença, (3,5,8) sendo a PE responsável por cerca de 50 000 a 60 000 mortes por ano em todo o mundo.(2) Existem, desde 2012, novos critérios de diagnóstico publicados pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists*,(2) que se espera virem a ser úteis no mais rápido diagnóstico e tratamento de grávidas com PE.

Os mecanismos etiológicos na origem da PE permanecem desconhecidos, embora dados crescentes apontam para que a síndrome clínica tenha origem nas primeiras fases da gravidez, quando a diminuição do fluxo sanguíneo que chega à placenta em consequência da placentação anómala(4,7) conduz a insuficiência e hipoxia placentária, libertação de fatores solúveis e micropartículas, síntese de mediadores inflamatórios e alterações do equilíbrio hemostático.(7,11,15,16) Todos estes mecanismos não parecem, todavia, ocorrer de forma isolada, encontrando-se de alguma forma interligados.(4)

Diversas fontes citam o endotélio como o palco de todos os mecanismos fisiopatológicos maternos, restando poucas dúvidas de que a PE é uma doença endotelial sistémica materna.(4,7,14,16,17,19,22) As células endoteliais parecem sofrer uma alteração do fenótipo para um estado ativado vasoconstritor, pro-inflamatório, pro-aderente e pró-coagulante, perdendo a sua capacidade de manter a integridade endotelial e as suas funções.(22–25)

No entanto, vários estudos epidemiológicos afirmam que as implicações da PE no sistema vascular materno se estendem para além da gravidez, afirmando que mulheres com história de PE apresentam risco cardiovascular aumentado ao longo da vida. (2,15,22–24) Não se encontra ainda esclarecido se o risco cardiovascular surge das

alterações vasculares permanentes da PE ou se a PE constitui um marcador de doença cardiovascular, surgindo em mulheres com risco cardiovascular patente desconhecido.(4,15,22–24) É, no entanto, claro que mulheres que sofreram de PE apresentam um risco muito superior de vir a sofrer de HTA, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, o que conduz a um risco duas vezes superior de morte por evento cardiovascular ou cerebrovascular.(2,22–24) Tendo em conta estes dados, a *American Heart Association* colocou em 2011 a PE na lista de fatores de risco para doença cardiovascular.(2) Esta é uma realidade preocupante e um tema que deve ser explorado, de modo a ser possível não só tratar a pré-eclâmpsia mas também prevenir eventos cardiovasculares futuros. Devem ser feitas recomendações específicas para o acompanhamento e terapêutica do risco cardiovascular destas doentes.

A CID apresenta uma taxa de mortalidade que varia entre 30 a 80% na população geral, não devendo os seus sinais clínicos e laboratoriais ser ignorados.(11) A CID caracteriza-se por uma ativação excessiva e descontrolada do sistema hemostático a que pode seguir-se uma coagulopatia de consumo que culmina em hemorragia e falência multiorgânica.(28,29) Células endoteliais, mediadores inflamatórios e mecanismos hemostáticos funcionam de forma conjunta na fisiopatologia desta síndrome hemorrágica.(11,29)

Muitas alterações laboratoriais estão presentes na CID, no entanto, não existe um exame isolado que possa fazer o diagnóstico. (11,29,31) Os resultados do TP e TTPa encontram-se prolongados em 50-75% dos doentes, e a trombocitopenia está presente em 98%.(28,31) Apesar destes dados, a especificidade e sensibilidade destes testes é limitada, não podendo ser considerados isoladamente.(26–28) Existem sistemas de classificação recentes para o diagnóstico de CID que alcançam sensibilidade e especificidade superiores a 90%. No entanto, estes sistemas de classificação não podem ser aplicados à

população obstétrica, devido às profundas alterações fisiológicas da coagulação que ocorrem durante a gravidez. (28,29,31) Foi estruturado um sistema de classificação modificado para a gravidez em 2014, que alcançou uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 96%.(11,31) Esta classificação não foi ainda validade para uso clínico, mas constitui um avanço importante no diagnóstico difícil da CID na gravidez.

A percentagem de CID na gravidez varia entre 0,03 e 0,35%, tendo um estudo retrospectivo descrito a ocorrência de 1 morte em cada 16 grávidas com CID.(11,29,31) O mesmo estudo afirma que 73,5% das grávidas com CID que sobrevivem apresentam morbidade severa, com 59,2% a necessitar de transfusão de cinco ou mais unidades de sangue e 40,8% a serem admitidas na UCI.(29)

A gravidez normal está associada a uma reorganização profunda do sistema hemostático, dando origem a um estado vulnerável para a existência de CID. (27,28) A PE pode facilmente perturbar este equilíbrio vulnerável da gravidez, tendo sido recentemente identificada como a 3ª causa mais comum de CID na gravidez.(29)

O quadro clínico de PE é clinicamente evidente em menos de 10% dos casos, mas pode estar presente laboratorialmente em até 20%.(28) Estudos há que colocam a percentagem de PE entre as grávidas que desenvolvem CID entre 12,6 e 14%. (11,30,31) Um estudo retrospectivo identifica que 57,1% das grávidas com PE que desenvolve CID são admitidas à UCI e 40,9% necessita de transfusão de 5 ou mais unidades de sangue.(29) O mesmo estudo mostra que aproximadamente 86% das grávidas com PE desenvolvem CID descompensado ou exuberante.(29)

Conclui-se, deste modo, que a PE permanece uma doença obstétrica sob investigação, em que mecanismos etiológicos e tratamento não são ainda conhecidos. A PE constitui ainda uma importante causa de mortalidade e morbidade materna, não só

durante a gravidez e o parto, mas também mais tarde na vida, devido a eventos cardiovasculares. Apesar de permanecerem sob investigação, os eventos na origem da PE parecem culminar numa inflamação e disfunção endotelial sistémicas, os quais, a somar ao estado vulnerável característico da gravidez, desregulam mecanismos hemostáticos preponderantes, cujo desequilíbrio culmina nas manifestações clínicas e laboratoriais da CID.

14 – AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Joaquim de Sousa Barros, por me ter dado a oportunidade de trabalhar sob a sua orientação e por ter partilhado comigo um pouco do muito saber que é a obstetrícia.

À Dr. Ana Luísa Areia, sobretudo pela sua imensa disponibilidade, mas também pelas suas oportunas críticas construtivas que tornaram este trabalho muito melhor e ainda por me ter acompanhado em todos os passos deste trabalho.

Aos Professores José Cerca, Ana Bastos e Florbela Almeida, pela disponibilidade total, pela simpatia, e por me ajudarem a acreditar neste trabalho até ao último momento.

Aos meus irmãos, por responderem sempre às dúvidas mais estranhas que lhes coloquei e por estarem sempre disponíveis.

Ao meu namorado, o engenheiro que sabe quase tudo sobre pré-eclâmpsia e coagulação, e que esteve disponível a qualquer hora do dia ou da noite para tabelas, esquemas, dúvidas e medos.

Por último, aos mais importantes, os meus pais, que sempre estiveram comigo em cada passo deste caminho percorrido, e que comigo entraram em Medicina e que comigo serão também Mestres.

15 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graça LM. Medicina Materno-Fetal. 4ª ed. LIDEL, editor. Lisboa: LIDEL; 2010. 14-553 p.
2. Roberts JM, Druzin M, August P a, Gaiser RR, Bakris G, Granger JP, et al. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012. 1-100 p.
3. Leveno KJ, Cunningham GF, Bloom SL, Casey BM, Dashe JS, Sheffield JS, et al. Manual de Obstetrícia de Williams: Complicações na Gestação. 22ª ed. São Paulo: Artmed; 2007. 187-203 p.
4. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:69–74.
5. Kopcow HD, Karumanchi SA. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2007;76(1-2):23–9.
6. Collins S, Arulkumaran S, Hayes K, Jackson S, Impey L. *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology.* 3th ed. Collins S, Arulkumaran S, Hayes K, Jackson S, Impey L, editors. United Kingdom: OXFORD UNIVERSITY PRESS; 2013. 64-71 p.
7. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res.* 2008;75(1):1–8.
8. DeCherney AH, Nathan L. *Obstetrícia e Ginecologia: Diagnóstico e Tratamento.* 9ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005. 281-294 p.
9. Leung N, Textor SC. Vascular Injury of the Kidney. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of*

- Internal Medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015. p. 1863–6.
10. Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia*. 2012;67(6):646–59.
 11. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: Insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier; 2015;213(4):452–63.
 12. Arruda VR, High KA. Coagulation Disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015. p. 732–40.
 13. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 2004;114(5-6 SPEC. ISS.):397–407.
 14. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;25(4):435–47.
 15. Steinberg G, Khankin E V., Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;123:S93–9.
 16. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;213(4):S9.e1–S9.e4.
 17. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CWG. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2006;11(5):309–16.
 18. Dusse LM, Rios DRA, Pinheiro MB, Cooper AJ, Lwaleed BA. Pre-eclampsia: Relationship between coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Clin Chim*

- Acta [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;412(1-2):17–21.
19. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: Pre-eclampsia - From Placental Oxidative Stress to Maternal Endothelial Dysfunction. *Placenta* [Internet]. IFPA and Elsevier Ltd; 2009;30(SUPPL.):55–65.
 20. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia-a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*. 2009;82(2):105–10.
 21. Redman CWG, Sargent IL. Circulating Microparticles in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Placenta*. 2008;29(SUPPL.):73–7.
 22. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;21(2):88–97.
 23. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: A review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;63(18):1815–22.
 24. Amaral LM, Cunningham MW, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: Long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:403–15.
 25. Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta Clin Belg*. 2006;61(5):213–9.
 26. Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: A review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2013;8(1):23–32.
 27. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders

- and its acute haematological management. *Blood Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;23(4):167–76.
28. Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi GC. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(4):404–18.
 29. Rattray DD, O’Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2012;34(4):341–7.
 30. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol* [Internet]. Elsevier; 2013;37(4):257–66.
 31. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, et al. DIC score in pregnant women - A population based modification of the international society on thrombosis and hemostasis score. *PLoS One*. 2014;9(4):1–10.