



BRASIL

**BOLETIM No. 3
SETEMBRO 2011**

FATORES ANGIOGÊNICOS NA PRE-ECLAMPSIA

**EDITOR-CHEFE AMERICO YAMASHITA
EDITOR CONVIDADO SERGIO BELZARENA**

DIRETORIA

Presidente:

João Valverde/SP,

Vice Presidente:

Adilson Hamagi/SP

Diretor Financeiro:

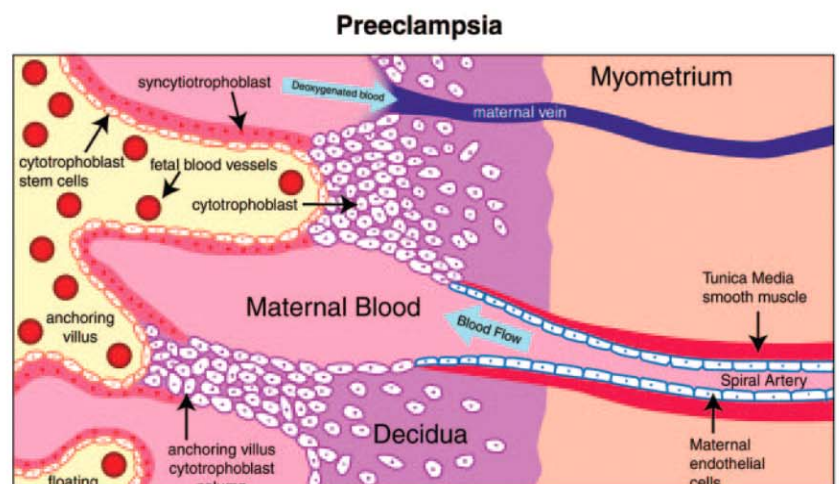
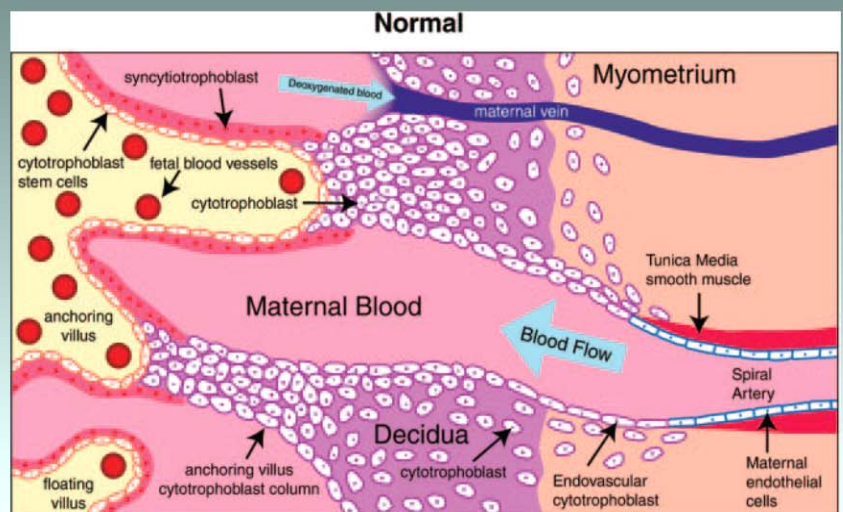
Alberto Vasconcelos /SP

Diretor Financeiro:

Durval Kraychette/BA

Diretor Científico:

Américo Yamashita/SP



FATORES ANGIOGÊNICOS NA PRE-ECLAMPSIA



DR. SERGIO D. BELZARENA
MEMBRO DO CONSELHO FISCAL DA LASRA BRASIL

Que são fatores angiogênicos?

Qualquer tecido em crescimento ou reparação necessita fatores que promovam a vascularização como meio de prover o suprimento de alimentos imprescindíveis. Isto ocorre em tecidos normais na fase de cicatrização de feridas, na implantação da placenta para o intercâmbio entre mãe e feto e nos tumores neoplásicos quando crescem.

Os fatores angiogênicos são proteínas que permitem expressar a capacidade de formar vasos (são chamados fatores pro-angiogênicos) ou inibir a formação vascular e são chamados anti-angiogênicos. (1,2)

Quais são mais importantes em pré-eclampsia?

Na circulação normal há um fator pro-angiogênico sempre presente. O VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) é elaborado no endotélio vascular e tem um

rol importante na cicatrização com formação de novos vasos. Durante a gestação, a placenta elabora outro fator chamado PlGF (fator de crescimento intrínseco placentário) com estrutura e função semelhante ao anterior. Há fatores anti-angiogênicos que atuam inibindo os fatores pro-angiogênicos. Os habituais na pré-eclampsia são a s-endoglin (endoglin solúvel) e o sFlt-1 (fator solúvel parecido com a tirosina-quinase). (3,4)

O VEGF circulante tem receptores celulares através dos quais exerce sua ação. Os receptores são uma família conhecida como VEGFR (receptor para o VEGF). Este receptor também é conhecido como fms-liketyrosine kinase-1 e tem uma parte intra e outra extracelular, que é onde se ligam os fatores pro-angiogênicos. O sFlt-1 é nada mais que a porção extracelular do receptor. Quando liberado em quantidade a circulação sFlt-1 se une a VEGF (e PlGF na gestação) e inibe seus efeitos ao mesmo tempo em que diminui a concentração detectável circulante dos fatores pro-angiogênicos.

Como atuam na gestação?

Quando ocorre a implantação do embrião na parede endometrial se produz uma interação entre filho e mãe que se traduz por remodelação das artérias espirais do útero. Esta remodelação, que consiste na destruição da parede muscular da artéria tem duas conseqüências importantes. Por um lado, aproxima (diminui a distância) entre a circulação materna e fetal já que os endotélios respectivos ficam separados unicamente pela membrana basal entre

elas. Isto facilita muito o intercâmbio nutricional entre mãe e feto. Por outro lado a destruição muscular deixa a artéria insensível à ação de fármacos vasoativos que atuam principalmente contraindo ou relaxando a camada muscular. A circulação torna-se exclusivamente dependente da pressão arterial média da mãe e isto é importante para que o suprimento fetal seja de certa forma independente das variações maternas de pressão.

Entre os fatores pro e anti-angiogênicos se estabelece um equilíbrio de funções que vai se refletir em uma correta anatomia e fisiologia vascular materno fetal ao redor da vigésima semana de gestação. Se isto não ocorre provavelmente teremos insuficiência de intercâmbio placentário e em alguns casos (mas não em 100% das pacientes) a manifestação de hipertensão e proteinúria com os outros componentes da pré-eclampsia.

Embora a causa seja multifatorial há elementos que comprovam um papel importante do aumento dos fatores anti-angiogênicos na geração posterior do fenótipo caracterizado por hipertensão e proteinúria. Diversos estudos mostram que sFlt-1 e s-endoglin estão aumentados e VEGF e PlGF estão diminuídos. Alguns autores sugerem que a melhor forma de detectar o distúrbio é realizar medida das razões entre os fatores. Por exemplo, na pré-eclampsia de começo precoce a razão entre sFlt-1/VEGF mostra um valor de 113. Esta razão é 0,7 na gestante normal. O que hoje é conhecido é que gestantes com razão pequena dos fatores mencionados não desenvolvem pré-eclampsia e se a razão é alta poderá ou não apresentar a doença. (5)

Esta relação não é constante ao longo da gestação com mudanças durante a gestação normal ou com pré-eclampsia, por

isso o dado estático (fotografia do momento) pode não dar a idéia exata da evolução do problema. Há estudos que sugerem que a medida seriada criando uma curva de concentrações pode ser mais útil para diagnóstico e tratamentos eventuais. Por outro lado das medidas feitas em diferentes momentos da gestação se extrai claramente o conceito que a pré-eclampsia é uma doença diferente segundo seu início seja precoce (entre as semanas 20 e 32) ou posterior. As diferenças dramáticas que são observadas na pré-eclampsia de início precoce não aparecem com tanta intensidade quando a doença é tardia. Figuras 1 - 3. (6)

Por outro lado se estudamos diretamente as curvas ao longo da gestação verificamos que na fase final ocorre um aumento significativo na concentração do fator anti-angiogênico sFlt-1. De forma ainda pouco conhecida esta ação é importante para a finalização da gestação e quando não ocorre assim outros problemas acontecem, por exemplo, parto prematuro ou feto pequeno para idade gestacional. Figura 4. (7)

Examinado no conjunto não há fatores pro ou anti-angiogênicos que em forma autônoma ajudem ou prejudiquem a inserção da placenta e o desenvolvimento normal da função placentária.

Parece claro hoje que o importante são os equilíbrios e concentrações individuais que se estabelecem. Em determinado momento como na fase inicial de implantação é necessário uma quantidade maior de atividade pro-angiogênica. Ao final da gestação, o incremento dos fatores anti-angiogênicos colaboraria para o término normal. As conseqüências deletérias ocorrem quando há desequilíbrios na concentração adequada para cada fase da gestação. (8)

<u>EARLY ONSET</u>	<u>CONTROL</u>	<u>PRE-ECLAMPSIA</u>
PIGF (pg/ml)	751.5	56.8
sFlt-1 (pg/ml)	510.4	6433.3
sEng (ng/ml)	5.7	88.8
sFlt-1/PIGF	0.7	113.3

Fig. 1 Concentração dos fatores pro e antiangiogênicos na pré-eclampsia de início precoce. A seta indica a relação entre o coeficiente pro e antiangiogênico. A relação é superior a 100.

<u>LATE ONSET</u>	<u>CONTROL</u>	<u>PRE-ECLAMPSIA</u>
PIGF (pg/ml)	251.0	118.3
sFlt-1 (pg/ml)	1433.8	4644.5
sEng (ng/ml)	10.8	54.7
sFlt-1/PIGF	5.7	39.26

Fig. 2 Concentração dos fatores pro e antiangiogênicos na pré-eclampsia de início tardio. A seta indica a relação entre o coeficiente pro e antiangiogênico. A relação é inferior a 7.

RATIOS OF ANGIOGENIC FACTORS		
WOMEN WHO DEVELOPED PREECLAMPSIA		
WOMEN WHO WERE NORMOTENSIVE		
	<u>NORMOTENSIVE</u>	<u>PREECLAMPSIA</u>
sFlt-1/PIGF	19.4	75.5
sEng/TGF-1	1.4	4.6

Fig. 3 Relação dos fatores pro e antiangiogênicos na pré-eclampsia. A relação entre sFlt-1/PIGF tem maior diferença (especificidade/sensibilidade).

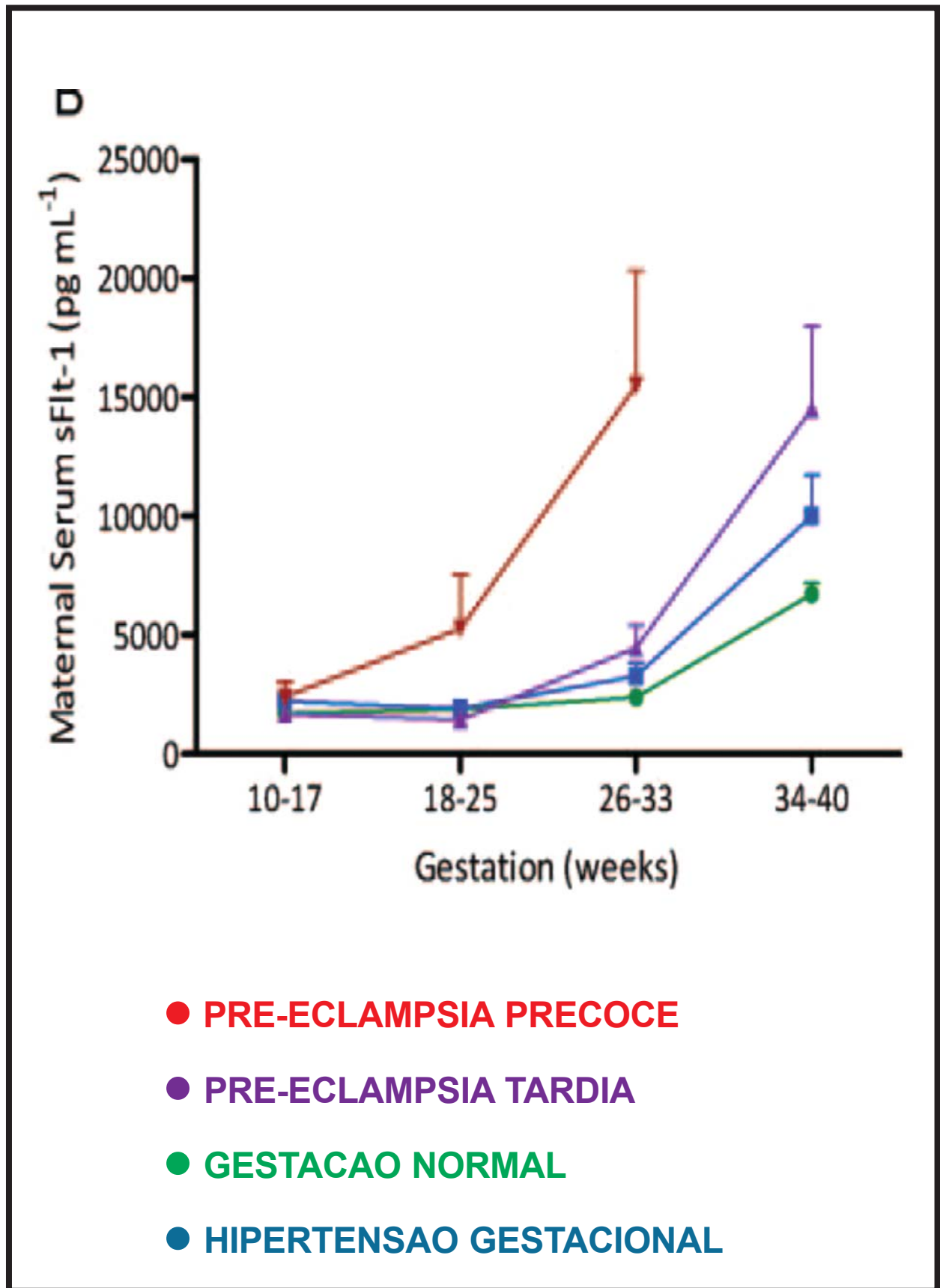
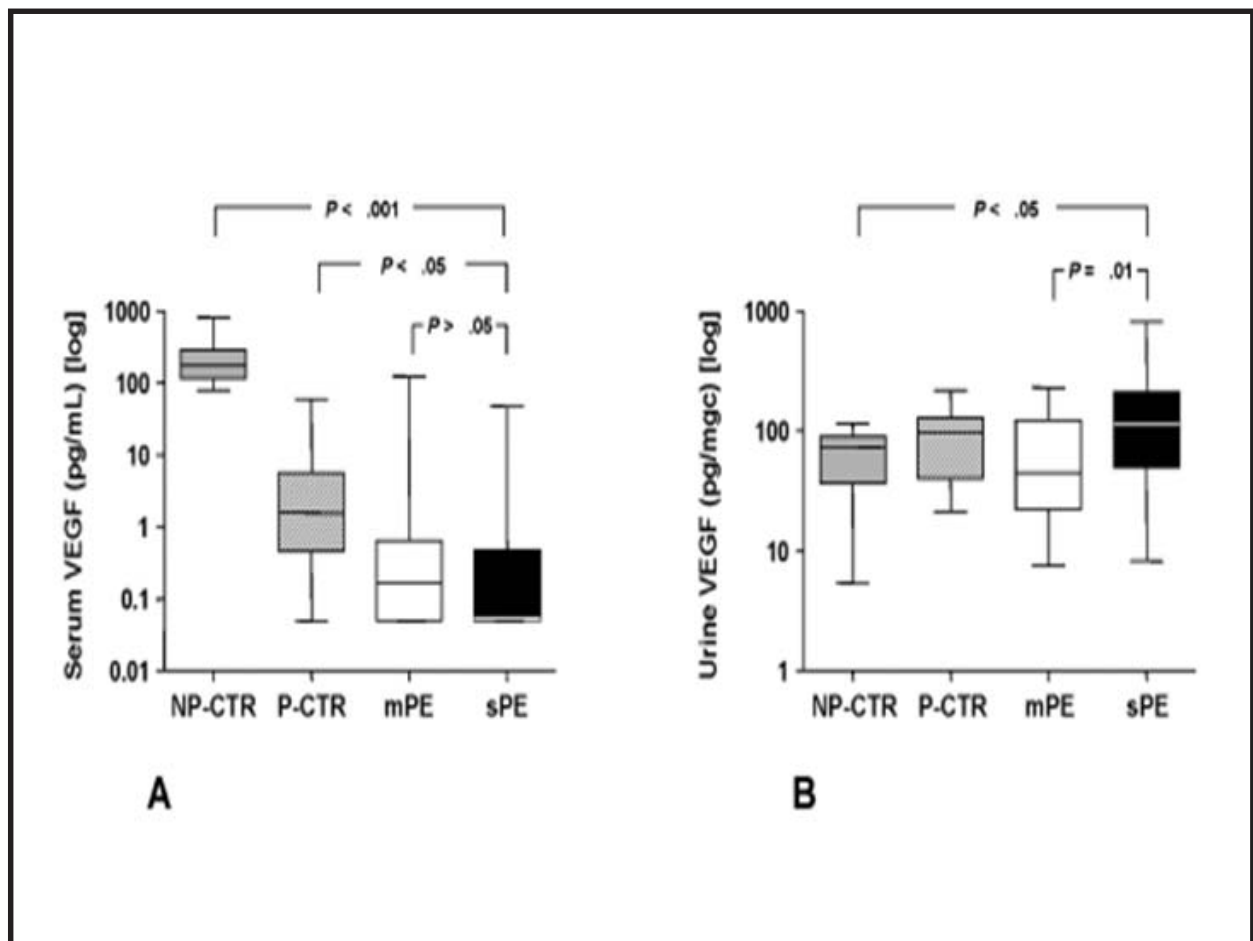


Fig. 4 Relação dos fatores pro e antiangiogênicos ao decorrer da gestação. na pré-eclampsia. A relação entre sFlt-1/PlGF tem maior diferença (especificidade/sensibilidade) na pré-eclampsia precoce. Também há diferença (menor) na pré-eclampsia tardia.

Como se determina a concentração plasmática ou na urina dos fatores angiogênicos?

Há testes de imunoenensaio específicos para medir a concentração no plasma com alta sensibilidade e especificidade. O teste é realizado com anticorpos que se ligam as proteínas e são capazes de detectar concentrações mínimas. Há testes específicos para cada fator angiogênico e o mesmo teste pode avaliar amostra do plasma ou da urina. Quando aumenta a

quantidade na circulação sFlt1/Flt-1 diminui a concentração de VEGF detectável porque o teste só mede a quantidade livre do VEGF. O teste na urina é do mesmo tipo, mas há maiores dificuldades porque a filtração glomerular altera um pouco as concentrações e assim o que se detecta na urina pode não ser igual à concentração plasmática. No entanto, pela facilidade da determinação da concentração de fatores angiogênicos a partir da amostra de urina esta avaliação está se tornando a mais freqüente. (9) Figura 5.



A. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration in the study groups with their level of significance.

B. Urine vascular endothelial growth factor concentration in the study groups with their level of significance.

NP-CTR, nonpregnant controls;

P-CTR, pregnant controls;

mPE, mild preeclampsia;

sPE, severe preeclampsia.

Data (nonnormally distributed) are presented as percentiles and medians. The ends of the boxes define the 25th and 75th percentiles, the line inside the box defines the median, and the whiskers show the largest and smallest values

Fig. 5 Fatores pro e antiangiogênicos. Valores em sangue e urina.

References

1. Lindheimer MD, Roberto Romero R. Emerging roles of antiangiogenic and angiogenic proteins in pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50:35-36.
2. Levine RJ, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
3. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ et al. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:244-248.
4. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
5. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117:314-320.
6. Lim JH, Kim SY, MS, Park SY et al. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol* 2008;111:1403-9.
7. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A et al. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010;122:478-487.
8. Smith GCS, Crossle JA, Aitken DA et al. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;109:1316-24.
9. Buhimschi CS, Magloire L, Funai E et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1103-13.
10. Poon LC, Kametas NA, Maiz N et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;53:812-818.
11. Crispi F, Dominguez C, Llurba E et al. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:201-207.
12. Stepan H, Unversucht A, Niels Wessel N et al. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 2007, 49:818-824.