

**MARIA EDUARDA GOMES DA SILVA  
FREITAS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**JÚLIA MATEUS MARQUES**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**CAMILA LEMOS GODINHO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**CAROLINA DE CAMARGO ARANHA TIERI**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**BEATRIZ ROCHA BUENO DAMASCENO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**FERNANDA SILVA PERENSIN**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**MARINA LANNA SALES**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**FRANCISCO LÁZARO PEREIRA DE SOUZA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em março de 2021.*

*Aprovado em maio de 2021.*

## ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES DE REMODELAÇÃO VASCULAR E O LEITO PLACENTÁRIO NA PRÉ-ECLÂMPSIA

### RESUMO

**Introdução:** A Pré-eclâmpsia, uma síndrome hipertensiva, é causa de alta morbimortalidade na gestação. A explicação mais relevante para o desenvolvimento da PE sugere que a falha da invasão trofoblástica e as subsequentes modificações na circulação uterina o que estimula a formação de fatores inflamatórios e anti angiogênicos como VEGF, PLGF e SLFT1. **Objetivo:** Esse estudo buscou relacionar fatores angiogênicos e anti angiogênicos com as alterações morfofuncionais do leito placentário em gestantes com pré-eclâmpsia. **Métodos:** Foi realizada pesquisa nas bases de dados "PubMed", "MEDLINE" e "GoogleScholar". **Resultados:** Obteve-se como resultado uma elevação dos macrófagos na PE, sendo que seu papel na patologia ainda não é claro. Também estavam elevadas células trofoblásticas invasoras nas seções transversais das artérias uteroplacentárias. E menos células CD56 NK na decídua e um número maior de macrófagos CD68 em gestantes acometidas. O aumento do sFlt-1 foi sugerido como preditivo para desenvolvimento da patologia, pois pode reduzir os níveis de VEGF. Por fim observou-se que a expressão do mRNA do VEGFR-1 e visfatina caiu em pacientes com PE. **Conclusão:** Concluiu-se que tanto os marcadores quanto as células imunes exercem influências notáveis na fisiopatologia da PE, e uma maior elucidação de seus papéis seria de grande valia para o entendimento da enfermidade.

**Palavras-Chave:** pré-eclâmpsia; leito placentário; remodelação vascular.

## ASSOCIATION BETWEEN VASCULAR REMODELING BIOMARKERS AND THE PLACENTARY BED IN PRE ECLAMPSIA

### ABSTRACT

**Introduction:** Pre-eclampsia, a hypertensive syndrome, is a cause of high morbidity and mortality in pregnancy. The most relevant explanation for the development of PE suggests that the failure of the trophoblastic invasion and the subsequent changes in the uterine circulation, which stimulates the formation of inflammatory and anti-angiogenic factors such as VEGF, PLGF and SLFT1. **Objective:** This study sought to relate angiogenic and anti-angiogenic factors to the morphofunctional changes in the placental bed in pregnant women with pre-eclampsia. **Methods:** Research was carried out in the databases "PubMed", "MEDLINE" and "GoogleScholar". **Results:** An increase in macrophages in PE was obtained as a result, and its role in pathology is still unclear. Invasive trophoblastic cells were also elevated in the cross sections of the uteroplacental arteries. And fewer CD56 NK cells in the decidua and a greater number of CD68 macrophages in affected pregnant women. The increase in sFlt-1 has been suggested as a predictor for the development of pathology, as it may reduce VEGF levels. Finally, it was observed that the expression of VEGFR-1 mRNA and visfatin decreased in patients with PE. **Conclusion:** It was concluded that both markers and immune cells have notable influences on the pathophysiology of PE, and a greater clarification of their roles would be of great value in understanding the disease.

**Keywords:** preeclampsia; placental bed; vascular remodeling.

## INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas gestacionais estão entre as principais causas de morbimortalidade materna do mundo. Um levantamento da Organização Mundial da Saúde mostrou que 10 a 15% das mortes maternas estão associadas diretamente a pré eclâmpsia (PE) e eclâmpsia. Uma revisão da literatura reconheceu que no cenário brasileiro, temos 5,2 casos de pré eclâmpsia para cada 1000 nascidos vivos (PERAÇOLI et al., 2019). É possível afirmar que cerca de três gestantes morrem por dia de complicações decorrentes da PE, o que nos permite inferir que mais mulheres morrem de PE do que de eclâmpsia, propriamente dita (OLIVEIRA et al., 2010).

A PE é uma doença multifatorial e multissistêmica inflamatória, que se manifesta a partir da 20ª semana de gestação ou nos primeiros dias pós parto com hipertensão arterial ( $PA \geq 140 \times 90$  mmHg). e proteinúria ( $\geq 300$  mg/24 horas)., em gestantes previamente normotensas (OLIVEIRA et al., 2010). Atualmente também se considera PE paciente com lesão de órgão alvo na ausência de proteinúria (PERAÇOLI et al., 2019). Quando a pressão arterial diastólica (PAD). atinge níveis acima de 110 mmHg observamos na prática médica maior dano endotelial e conseqüente complicações como descolamento prematuro de placenta e ocorrência de acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos maternos, eclâmpsia, síndrome hepp, insuficiência renal, edema agudo de pulmão e morte (PERAÇOLI et al., 2019; SOUSA et al., 2008).

Muito pouco se sabe sobre a etiopatogenia da PE, porém conseguiu-se determinar que a presença de placenta é peça fundamental para o desenvolvimento da doença, assim como o desenvolvimento de tolerância pelo sistema imune materno. No desenvolvimento normal da gestação, o trofoblasto extraviloso penetra nas artérias espiraladas miometriais em torno de 6 a 8 semanas, gerando uma obstrução do fluxo sanguíneo dos espaços intervilosos. Conforme a gestação avança, há um desarranjo da camada muscular das artérias, gerando um relaxamento e maior complacência das artérias uterinas, permitindo fluxo sanguíneo útero-placentário adequado (PERAÇOLI et al., 2019). Dessa forma, o estudo do leito placentário torna-se importante para avaliar as alterações patológicas das artérias uterinas visando o diagnóstico precoce da PE. O leito placentário é a porção decidua subjacente à face materna da placenta, podendo ser facilmente reconhecido por área de depressão sangrante e friável, para realização de biópsia (MESQUITA et al., 2003). Estudos brasileiros nos quais houve biópsia do leito placentário identificaram padrões histopatológicos associados a PE, são eles: aterosclerose aguda, um dano no endotélio vascular por acúmulo de células lipídicas e necrose fibrinóide (MESQUITA et al., 2003; SOUSA et al., 2008).

Quanto aos fatores imunes presentes nessa fase da gestação, diversos estudos determinaram que mulheres com PE apresentavam alteração da distribuição de linfócitos T CD4, TCD8 e células Natural-killer (NK). Em pacientes com PE não foi identificada diferença de densidade ou de distribuição entre células T CD4 e T CD8 no leito placentário, decídua e miométrio, enquanto nas pacientes com gravidez sem complicações há aumento da relação TCD4/ TCD8 no miométrio (HARRIS et al., 2020). Além dessas alterações, encontrou-se maior número de células NK, redução das células T reguladoras em pacientes com PE, o que mostra uma quebra do mecanismo de tolerância imunológico, no qual, o sistema imune da mãe é programado para não reconhecer as células do feto como estranhas (OLIVEIRA et al., 2010).

Devido ao caráter inflamatório da PE novos estudos focaram no estresse oxidativo levando a disfunção endotelial. Já se sabe que o estresse oxidativo gera produção exagerada de espécies reativas de oxigênio (ROS)., conseqüentemente alterando a função placentária. A placenta então produz grande quantidade de fatores angiogênicos como o sFlt-1, um receptor solúvel. O sFlt-1 se liga às moléculas VEGF (fator de crescimento endotelial). e PlGF (fator de crescimento placentário). circulantes impedindo suas ligações com os respectivos receptores na membrana, dessa

forma, o VEGF não age, o que permite o desenvolvimento de glomeruloendoteliose e consequente proteinúria, encontrada na PE. Encontrou-se redução significativa de VEGF e PGF1 séricos e aumento de sFlt-1 sérico, 5 semanas antes das manifestações clínicas da PE (MESQUITA et al., 2003).

Dessa forma, esse estudo busca relacionar os fatores angiogênicos e antiangiogênicos com as alterações morfofuncionais do leito placentário em pacientes com PE.

## OBJETIVO

O presente estudo é uma revisão de literatura que busca relacionar os fatores angiogênicos e antiangiogênicos com as alterações morfofuncionais do leito placentário em pacientes com pré eclâmpsia.

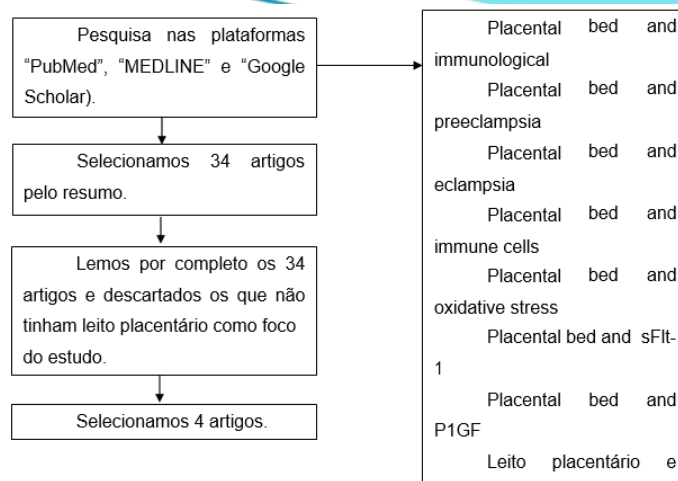
## MÉTODOS

Para a seleção dos artigos usados nessa revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados “PubMed”, “MEDLINE” e “GoogleScholar”. Conduziu-se então a pesquisa utilizando os seguintes descritores em português, inglês e espanhol.

- a) Placental bed and immunological
- b) Placental bed and preeclampsia
- c) Placental bed and eclampsia
- d) Placental bed and immune cells
- e) Placental bed and oxidative stress
- f) Placental bed and sFlt-1
- g) Placental bed and PlGF
- h) Leito placentário e marcadores imunológicos e pré-eclâmpsia
- i) Leito placentário e pré-eclâmpsia
- j) Leito placentário e eclâmpsia
- k) Leito placentário e células imunológicas
- l) Leito placentário e sFlt-1

Inicialmente foram separados 34 artigos relevantes que se relacionam ao tema da pesquisa. A partir disso, foi feita a leitura completa dos artigos e selecionados quatro artigos.

Foram excluídos 30 artigos que realizaram biópsia de outras partes da placenta e não tinham o leito placentário como foco do estudo. Também foram excluídos artigos que faziam a relação dos marcadores imunológicos e fatores angiogênicos com o diagnóstico precoce deles não mostrando a relação desses ao leito placentário. Dessa forma, foram incluídos todos os artigos que faziam uma relação do leito placentário com os marcadores e foram excluídos os artigos que não abordavam o leito placentário como foco do estudo.



## RESULTADOS

Neste presente estudo foram analisados quatro artigos. Dois deles focaram na atuação das células imunes no leito placentário, em especial os macrófagos e as células nk. Já os outros dois enfatizaram a relação do VEGF com o desenvolvimento da PE por meio de biópsia do leito placentário. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas.

Tabela 1: resultados.

Referência	Ano	País	Amostra (N)	Resultados
REISTER, F. et al.	1999	Alemanha	Total: 16 Controle: 6 Pré- eclâmpsia: 10	<p>Artérias invadidas por trofoblastos foram encontradas nos leitos placentários de mulheres grávidas saudáveis e pacientes com pré-eclâmpsia com sinais de gravidade, mas na pré-eclâmpsia (PE) o número de células trofoblásticas na média foi significativamente reduzido.</p> <p>Em mulheres grávidas saudáveis, a média das artérias uteroplacentárias geralmente era invadida em massa (camadas circulares completas de trofoblasto estavam presentes em quatro das seis biópsias). Essas seções transversais dos vasos eram quase vazias de macrófagos. Os vasos que foram apenas parcialmente invadidos apresentaram ainda mais células trofoblásticas e menos macrófagos em comparação com os da PE.</p> <p>Na média de alguns acidentes, algumas seções transversais acidentais e não invadidas da artéria, encontrou-se um aumento no número de macrófagos que, no entanto, mostraram apenas cerca de 50% da densidade de vasos não invadidos em pacientes PE. As artérias uteroplacentárias desses pacientes apresentaram um grande número de macrófagos infiltrantes, enquanto apenas algumas células trofoblásticas invasoras foram encontradas. Uma proporção (22,9 %) desses macrófagos foi positiva para 27 E 10.</p> <p>Nas artérias não invadidas, a proporção de macrófagos ativados foi de 12,9 %.</p>
TSATSARIS, V. et al.	2003	Bélgica	Total: 60 Controle: 31 Pré-eclâmpsia severa: 19 RCF: 10	<p>Os mRNAs de VEGF 121, VEGF 165 e VEGF 189 foram expressos no leito placentário. A isoforma 121 foi a predominante.</p> <p>Os níveis de mRNAs de VEGF, PIGF, sVEGFR-1, VEGFR-2 e NRP foram semelhantes nas amostras de pacientes com pré-eclâmpsia e gestações normais. Ao considerar as isoformas do VEGF, nenhuma diferença significativa foi detectada entre os dois grupos.</p> <p>Comparado com os controles, a expressão do mRNA do VEGFR-1 diminuiu significativamente em pacientes com pré-eclâmpsia e pacientes com RCF (restrição de crescimento fetal). Embora os níveis de mRNA de PIGF tenham diminuído no grupo RCF em comparação com os controles, a diferença não alcançou significância.</p>

Tabela 1: resultados.

KIM, S.C et al.	2012	Japão	Total: 40 Controle: 20 Pré- eclâmpsia: 20	<p>Houve níveis significativamente reduzidos de transcritos de mRNA de VEGF e visfatina no grupo com pré-eclâmpsia (PE) em comparação com o grupo controle normotenso (P &lt;0,05). Em particular, pouca expressão de VEGF foi encontrada no grupo PE.</p> <p>Os níveis de mRNA de visfatina e VEGF no grupo PE foram reduzidos em 40,8% e 85,4%, respectivamente, em comparação com o grupo controle normotenso (P &lt;0,05). Não foi encontrada correlação entre VEGF e expressão de mRNA de visfatina no leito placentário (P = 0,8514, r = 0,0448).</p> <p>A imunocoloração das seções do leito placentário também confirmou a expressão reduzida de visfatina e VEGF no grupo PE em comparação com o grupo controle normotenso. Vários tipos de células diferentes nas biópsias de leito placentário dos grupos PE e controle normotenso foram positivos para VEGF e visfatina, incluindo EVT, células citotrofoblásticas e células endoteliais.</p> <p>A formação de células de trofoblasto extraviloso foi menor no grupo PE do que no grupo controle normotenso. As células endoteliais da íntima foram ativadas com uma morfologia cuboidal no grupo PE, enquanto as células endoteliais da íntima no grupo controle pareciam normais com uma morfologia achatada. Essa ativação das células endoteliais significa que as células foram danificadas.</p> <p>Os níveis de proteína de VEGF e visfatina no leito placentário foram significativamente menores no grupo PE do que no grupo controle normotenso (P &lt;0,05). Também não houve correlação entre a expressão do VEGF e da proteína visfatina no leito placentário (P = 0,136, r = 0,143).</p>
MILOSEVIC-STEVANOVIC, J. et al.	2016	Sérvia	Total: 50 Controle: 20 Pré- eclâmpsia: 30	<p>Em pacientes com pré-eclâmpsia houve um número significativamente menor de células CD56 NK na decidua (P &lt;0,001) e um número maior de macrófagos CD68 (P &lt;0,001) em comparação ao grupo controle.</p> <p>No subgrupo de pré-eclâmpsia com restrição de crescimento fetal (RCF), foi registrado um número significativamente maior de células NK (P &lt;0,05), bem como um número aumentado de macrófagos, mas não significativamente comparado à pré-eclâmpsia sem RCIU.</p> <p>Não houve diferença significativa na distribuição dessas células na decidua em relação à gravidade da pré-eclâmpsia. As células CD56 NK foram significativamente menores (p &lt;0,05) e os macrófagos foram mais (p &lt;0,05) no grupo com má invasão trofoblástica.</p>

## DISCUSSÃO

A PE é a doença responsável por 10 a 15% das mortes maternas diretas no mundo. As elevadas taxas de morbimortalidade materna-fetal estão relacionadas com a insuficiência renal, acidente vascular encefálico, insuficiência hepática, coagulopatia, edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca, além da insuficiência placentária que acarreta a prematuridade. Determinada a importância da PE e de suas complicações, as hipóteses etiológicas são muito discutidas atualmente, principalmente o mecanismo da perda da tolerância imune, desequilíbrio antiangiogênico e deficiência de placentação. A teoria mais relevante foi descrita por Redman e Sargent, na qual, as modificações inadequadas na circulação uterina levam à hipóxia e consequente reoxigenação com estresse oxidativo, o que estimula a formação de fatores inflamatórios e anti angiogênicos como VEGF, PLGF e SLFT1. Após a liberação desses marcadores a lesão endotelial se estabelece e gera danos nos órgãos alvos, como a glomeruloendoteliose (PERAÇOLI et al, 2019).

Para o diagnóstico precoce da PE a literatura determina que a clínica não deva ser subestimada, os fatores de risco devem ser levados em consideração. Para prever os desfechos negativos, como cegueira, coma, descolamento de retina e de placenta, acidente vascular cerebral, disfunção hepática grave, hematoma hepático, ascite, insuficiência renal aguda, edema pulmonar, infarto do miocárdio, coagulopatia; a calculadora PIERS deve ser usada. Diversos estudos buscaram diagnosticar a PE com a dosagem dos marcadores inflamatórios e anti angiogênicos, descritos acima, no sangue, porém o método apresentou baixa sensibilidade e não trouxe benefícios para o desfecho da paciente comparado com os métodos já disponíveis (PERAÇOLI et al, 2019). Atualmente, estudos estão focando no leito placentário, para estudar as modificações morfofuncionais das artérias uterinas e relacioná-las com a PE (BROSENS et al, 2020).

O leito placentário é descrito como a interface materna-fetal da placenta, ou seja, a área na qual a placenta se fixa no útero. O desenvolvimento adequado dessa região, que será discutido abaixo, garante a vascularização ideal para o crescimento fetal e gestação sem complicações. Dessa forma, a investigação das alterações histológicas e morfológicas do leito placentário ganhou espaço no mundo acadêmico. As alterações encontradas na presença de PE foram descritas como a deficiência ou ausência

de transformação do segmento miométrial das artérias útero placentárias, com lesão aterosclerótica. Assim, o padrão anormal de aterosclerose aguda no leito placentário é considerado patognomônico de PE (BROSENS et al, 2020). Poucos estudos são encontrados quando buscamos relacionar tais modificações com a presença dos marcadores PLGF, VEGF, SLFT1 e das células imunológicas no leito placentário de mulheres com PE, assim, são necessários mais dados sobre o tema.

A placenta é formada por vilosidades contendo vasos sanguíneos fetais e macrófagos que estão cercados por duas camadas de células trofoblásticas, sendo a camada interna formada por células do citotrofoblasto e a camada externa por células do sinciciotrofoblasto. As células da camada interna se expandem fundindo-se ao sinciciotrofoblasto possibilitando a troca de nutrientes e a síntese de hormônios; as da camada externa funcionam como uma barreira ao sangue materno. Durante a placentação as células do citotrofoblasto se diferenciam em trofoblastos extravilosos. Estes possuem crescimento para fora da placenta, em lacunas, fundindo-se às vilosidades adjacentes formando uma camada de células responsável pela invasão da decídua e remodelamento das artérias espiraladas (ALPOIM et al, 2020).

O mecanismo de erosão e invasão do endométrio é realizado pelas células trofoblásticas, que interagem com o epitélio endometrial de modo que as microvilosidades do citotrofoblasto se interdigitam com as microvilosidades do epitélio colunar do endométrio. Com a progressão da invasão do blastocisto, ocorre a morfogênese do trofoblasto viloso, com proliferação rápida e crescimento distal das células citotrofoblásticas, formando o vilo primário. Ele sofre invasão pelas células mesenquimais fetais, passando a ser denominado como vilo secundário e vilo terciário quando há formação de capilares (ALPOIM et al, 2020).

A invasão trofoblástica vai ocorrendo progressivamente de forma bem organizada, à medida que, na oitava semana de gestação os trofoblastos atingem o miométrio superficial. Nesse momento, o fornecimento de sangue para o endométrio, miométrio e para a decídua é de responsabilidade das artérias espiraladas. No início, elas são caracterizadas por serem vasos de pequeno calibre e alto fluxo, porém, com a progressão da gestação, elas sofrem um processo de remodelamento em que seu endotélio é substituído por uma camada de trofoblasto e depósito de matriz fibrinóide, tornando-se um vaso de maior calibre e, conseqüentemente, de baixa resistência e alto fluxo.

Sabe-se que a invasão do trofoblasto pode ser influenciada por diversos fatores regulatórios, como citocinas e fatores de crescimento, moléculas de adesão, metaloproteinases de matriz (MMPs). e tensão de oxigênio. Também exercem influência na invasão trofoblásticas o ambiente celular local, incluindo as células do sistema imunológico materno presentes na decídua (macrófagos e células natural killer deciduais-NKd)., interações diretas, secreção de fatores solúveis bem como o fenótipo do trofoblasto (ALPOIM et al, 2020). Qualquer alteração que promova uma invasão trofoblástica atípica leva a uma placentação anômala, podendo levar tanto a intercorrências maternas quanto fetais.

O equilíbrio entre os fatores angiogênicos e antiangiogênicos durante a angiogênese é essencial para o desenvolvido vascular adequado da placenta. Dentre os fatores angiogênicos mais importantes discutidos na literatura temos o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). e fator de crescimento placentário (PIGF). Nesse contexto, é estudado o mecanismo fisiopatológico pelo qual o estresse no corpo materno leva a alteração desses mecanismos e expressão desses fatores, resultante em diversas doenças gestacionais. A placenta estressada secreta fatores inflamatórios e angiogênicos que resultam em uma resposta inflamatória generalizada e disfunção de células endoteliais resultando em PE (CORRÊA, 2009). (FAAS; DE VOS, 2018).

É sugerido na literatura que a PE esteja associada ao comprometimento das alterações fisiológicas das artérias espiraladas. Além disso, estudos mais recentes em mulheres pré eclâmpicas mostram que a diferenciação incompleta das células do

citotrofoblasto durante a formação do trofoblasto viloso resulta da invasão estreita no útero e do comprometimento da fusão das células para formação do sincício.

No conhecimento atual admite-se que essa instalação ocorra em duas fases. A primeira fase acontece nas 12 semanas quando há a diferenciação dos trofoblastos, invasão da decídua e remodelamento das artérias espiraladas de forma defeituosa, resultando na entrada de sangue materno no espaço interviloso danificando o sinciciotrofoblasto, comprometendo a perfusão do tecido fetal. A segunda fase ocorre no 2o ou 3o trimestre como resultado da hipoperfusão e isquemia placentária, com a liberação de citocinas e radicais livres que induzem a disfunção endotelial materna sistêmica e resposta inflamatória excessiva, levando a sintomatologia clínica (ALPOIM et al, 2020).

Sabe-se também que existe uma interação entre os leucócitos deciduais e o trofoblasto, resultando na liberação fatores necessários para angiogênese, como o VEGF e PlGF. Os estudos mostram que o sFlt-1, mRNA do receptor tirosina quinase 1 solúvel, encontrava-se aumentado nas mulheres com pré eclâmpsia. O sFlt-1 é uma variante do receptor do VEGF que livre na circulação atua como potente antagonista do VEGF e PlGF, apresentando perfil antiangiogênico.

Partindo da hipótese que o sFlt-1 circulante em excesso secretado pela placenta levaria a disfunção endotelial, hipertensão e proteinúria ao antagonizar o VEGF e PlGF, O Maynard e colaboradores demonstraram que os valores séricos de sFlt-1 em pacientes com pré eclâmpsia eram maiores, e que os valores séricos das frações livres de VEGF e PlGF estavam reduzidos proporcionalmente ao aumento de sFlt1 (MAYNARD et al, 2003).

Outro estudo, realizado por Levine et Al, sugere que fisiologicamente, o estado pró-angiogênico do segundo trimestre (aumento de PlGF com sFlt-1 baixo em níveis séricos). seria convertido para um estado antiangiogênico (aumento do sFlt-1 e queda do PlGF e VEGF)., sendo que nas pacientes com pré-eclâmpsia esta conversão seria mais precoce e abrupta, como um exagero do processo normal de controle do crescimento e funcionamento placentário (LEVINE et al, 2004).

Acredita-se que o sistema imunológico também esteja relacionado com a disfunção placentária que resulta em PE. As células imunes estão presentes no leito placentário e são essenciais para que ocorra a angiogênese, remodelação da artéria espiralada, regulação da invasão trofoblástica e imune de forma saudável, uma vez que o desequilíbrio entre elas pode levar às complicações durante a gravidez. Dentre as células imunes, se destacam as natural killers uterinas (Unk). e os macrófagos, ambos encontrados em maior número, representando 90%. Os outros 10% são formados por células dendríticas, mastócitos, granulócitos, células B e T.

As uNK são linfócitos citotóxicos responsáveis pela produção de citocinas. Elas estão presentes no leito placentário durante toda a gravidez, estando em menor quantidade no primeiro trimestre. Essas células possuem receptores KIRs que se ligam ao trofoblasto permitindo a produção de fatores de crescimento, bem como migração de trofoblastos e a remodelação das artérias espiraladas.

Os macrófagos (M1 e M2)., por sua vez, são responsáveis pela fagocitose de materiais estranhos e células mortas. O M2 é maioria sendo responsável pela produção de fatores associados à imunomodulação (citocinas)., à angiogênese (VEGF). e proteases. No geral, estão presentes durante toda a gestação, sendo cerca de 20 a 30% do total dos leucócitos deciduais no início da gravidez, valor que diminui ao longo da idade gestacional. Esses macrófagos costumam se encontrar ao redor das artérias espiraladas, regulando a quantidade de células formadas ao longo da remodelação, o que impede a liberação de substâncias pró inflamatórias na decídua (FAAS; DE VOS, 2018). Os estudos analisados sobre o sistema imune, apresentaram concordância em seus resultados, observando um aumento da concentração de macrófagos nas biópsias de leito placentário de mulheres com PE, quando comparadas com mulheres sem esta condição clínica.

O estudo mais antigo, de F. Reister et al., avaliou a relação entre a invasão trofoblástica e a infiltração de macrófagos na camada média das artérias útero placentárias no segmento miometrial. Os resultados demonstraram que as mulheres saudáveis apresentaram uma invasão trofoblástica maciça da camada média das artérias e quase completa ausência de macrófagos. Em contrapartida, nos casos de pré-eclâmpsia, nenhum vaso com invasão maciça de trofoblastos foi encontrado, mas apresentaram um número elevado de macrófagos infiltrados nas artérias útero placentárias. O estudo não concluiu se a elevada concentração de macrófagos ativados inibia a invasão trofoblástica, ou se está inibia localmente a infiltração dos macrófagos (REISTER et al, 1999).

O estudo, de Jelena Milosevic-Stevanovic, pontuou que a maioria dos macrófagos decíduais se concentram próximos ao trofoblasto extraviloso invasor, o que indica sua função na mediação de fatores normais e patológicos da placentação. Os macrófagos também estão envolvidos na degradação da matriz extracelular, contribuindo para invasão do trofoblasto extraviloso, e realizam a fagocitose de células apoptóticas durante a invasão e remodelação deste, o que influencia o início da tolerância imunológica. Não obstante, a remoção incompleta das células apoptóticas leva à indução de respostas pró-inflamatória (MILOSEVIC-STEVANOVIC et al, 2016).

Portanto, a função desregulada dos macrófagos contribui para uma má placentação. Pode-se inferir com isso que os macrófagos desempenham dupla ação, podendo contribuir para a gravidez normal, com a defesa contra patógenos, remoção de células apoptóticas, secreção de fatores angiogênicos e promoção da tolerância feto-maternal; assim como para gravidez patológica pelo desenvolvimento de pré- eclâmpsia, com a infiltração anormal de macrófagos na decídua, inibição da invasão trofoblástica e indução da apoptose trofoblástica pela ação inflamatória. Os resultados do estudo apresentaram aumento significativo de macrófagos decíduais na pré- eclâmpsia em comparação com a gravidez não complicada.

A análise dos estudos permitiu a observação de que há elevação na concentração dos macrófagos na PE, porém o mecanismo pelo qual isso ocorre, bem como a função que eles desempenham na placentação, na evolução da gravidez e desenvolvimento da PE ainda não é claro. O estudo de F. Reister, apresentava poucas informações, tendo focado exclusivamente na relação entre invasão trofoblástica e a infiltração de macrófagos na camada média das artérias útero placentárias. Enquanto o estudo de Jelena Milosevic-Stevanovic abarcava mais questões, como a possível influência dos macrófagos no avanço da gravidez normal ou patológica, e como a atividade anormal destes seria responsável por este avanço desfavorável. Neste estudo também foram avaliadas as células CD56 NK, porém a única observação foi a de que seu número se mostrava reduzido nos casos de PE, não havendo demais explicações ou informações.

Os outros estudos analisaram a relação do VEGF com a PE no leito placentário. Sabe-se que o VEGF faz parte de um conjunto de glicoproteínas diméricas composto por VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F e fator de crescimento de placenta. Este conjunto compartilha uma estrutura padrão de oito resíduos de cisteína no domínio de homologia do VEGF. Destes, o VEGF-A, ou apenas VEGF, é o fator mais compreendido e estudado. A sinalização para o início da angiogênese se dá a partir da ligação do VEGF a receptores específicos de atividade tirosina quinase, localizado na superfície das células endoteliais e em células derivadas da medula óssea. Esses receptores são denominados: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3.

A hipóxia resultante da isquemia placentária observada na PE é um potente estimulador para produção do VEGF, dessa forma alguns estudos buscam correlacionar o papel deste fator angiogênico no leito placentário com o desenvolvimento de PE (NOCITI et al, 2015).

Kim et al. expõe que tanto o VEGF quanto a visfatina, uma adipocina conhecida por regular a liberação de VEGF, estão diminuídas no terceiro trimestre de gestação de



mulheres pré eclâmpicas, quando em comparação aos níveis encontrados em mulheres normotensas no mesmo período gestacional. O estudo sugere que a diminuição destes fatores pode associar-se à fisiopatologia da PE, considerando que a eficiente invasão trofoblástica das artérias espiraladas é determinada por tais níveis, tornando-se, portanto, ponto crucial para o desenvolvimento da patologia (KIM et al, 2012).

Ainda assim, pode ser especulado que a produção de VEGF é inicialmente aumentada como um mecanismo compensatório à hipóxia. No entanto conforme a hipóxia torna-se persistente o dano endotelial reduz gradualmente a produção deste fator, o que culminaria na PE (MILOSEVIC-STEVANOVIC et al, 2016).

O estudo de Tsatsaris et al. demonstra que numa coleta mais tardia, feita no momento do parto, os níveis totais de VEGF na placenta foram consideravelmente mais elevados nas pacientes pré-eclâmpicas do que em comparação ao grupo controle de idade gestacional pareada (TSATSARIS et al, 2003).

Além disso, esse estudo relata que a isquemia placentária promove níveis elevados de mRNAs de VEGF-A e VEGFR-1, fato observado também em gestações comprometidas com RCF. Em contraste, o VEGFR-1 ligado à membrana apresentou-se diminuído no leito placentário de pacientes pré-eclâmpicas, e estas foram associadas a uma baixa nos níveis de PlGF circulante, e alta dos níveis de VEGF-A total e VEGFR-1 solúvel. O VEGF-A livre por sua vez foi indetectável no sangue materno e de acordo com os estudos imunohistoquímicos VEGF-A e PlGF estavam localizados nas células trofoblásticas.

Dessa forma Tsatsaris et al. sugere dois mecanismos fisiopatológicos diferentes, um relacionado à superprodução de VEGFR-1 solúvel, o que pode promover uma supressão dos efeitos de VEGF livre competitivamente, e outro relacionado à contra regulação do receptor VEGFR-1 no leito placentário resultando num desenvolvimento uteroplacentário defeituoso, ambos podendo sugerir desenvolvimento de PE (TSATSARIS et al, 2003).

Acredita-se, portanto, que a desregulação na família VEGF e seus receptores pode explicar o defeito da vascularização observado na pré-eclâmpsia (AKERCAN et al, 2008).

Dessa forma, nos últimos anos, observou-se que a insuficiência placentária gera um desequilíbrio na liberação de fatores reguladores da angiogênese para a circulação materna, denotada pela elevação de fatores antiangiogênicos, como sFlt-1, e diminuição de fatores pró-angiogênicos, como PlGF, que mostraram-se envolvidos às manifestações associadas à deficiência placentária (HERRAIZ et al, 2015).

Estudos recentes sugeriram o aumento da expressão do sFlt-1 como fator preditivo para desenvolvimento futuro de pré-eclâmpsia. A hipóxia regula positivamente a expressão de sFlt-1 na placenta na pré-eclâmpsia, levando ao aumento deste. Isso pode reduzir os níveis circulantes de VEGF abaixo do limite crítico necessário para manutenção da vasculatura estabelecida no útero, podendo ser causa da falha do remodelamento da artéria espiral. O sFlt-1 também é produzido por ambas as vilosidades trofoblásticas e as células do trofoblasto extraviloso no leito placentário como antagonista do VEGF. Esses resultados ressaltam a necessidade de mais estudos para elucidar a relação entre a expressão de sFlt-1 e VEGF no leito placentário (KIM et al, 2012).

Dentre os métodos utilizados para o estudo, muitos dos trabalhos encontrados faziam relação dos marcadores imunológicos e fatores angiogênicos com o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia e não a relação entre os fatores imunológicos e leito placentário em si. A biópsia do leito placentário é campo de pesquisa que ainda necessita expandir-se na literatura, portanto, as limitações do estudo se deram, principalmente, pelo número escasso de trabalhos e pesquisas referente ao tópico.

Além disso, dentre os artigos encontrados, existiam limitações de pesquisa, principalmente, porque, o número de participantes dos estudos era muito limitado (com n variando de 16 no estudo com menor grupo para 60 no estudo com maior grupo de

gestantes). Também não foi possível comparar artigos que usavam o mesmo método de pesquisa e análise de dados pelo pequeno número de estudos.

Acrescenta-se que a literatura clássica valorizou o conhecimento dos níveis séricos dos biomarcadores auxiliando para tomada de decisões clínicas. Reconhecer a expressão destes mesmos efetores na própria interface materno-fetal poderia expandir as descobertas relacionadas aos distúrbios hipertensivos da gravidez e esta foi a base da nossa proposta de investigação (OLIVEIRA et al., 2010).


A escassez de pesquisas direcionadas para este fim, pode representar apenas o princípio de uma vasta oportunidade de estudos colaborativos que, inclusive, correlacionem os níveis sanguíneos dos fatores vasogênicos com alterações morfofuncionais do leito placentário e os resultados clínicos, eventualmente contribuindo para agregar conhecimento para a missão de dirimir os danos maternos e perinatais da pré-eclâmpsia.

## CONCLUSÃO

Na literatura analisada e atualmente disponível, pode-se concluir que nas mulheres com pré-eclâmpsia há um número significativamente maior de macrófagos e menor de células NK no leito placentário quando comparado a mulheres saudáveis. Em relação ao VEGF com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, em um deles foi possível concluir uma redução significativa de mRNA de VEGF no grupo de mulheres com pré-eclâmpsia, enquanto no outro estudo observaram-se níveis de mRNAs de VEGF semelhantes nas amostras de pacientes com pré-eclâmpsia e gestações normais. Uma ampliação da linha de pesquisa poderá esclarecer aspectos controversos a partir de níveis mais robustos de evidência as tendências reconhecidas no presente estudo.

## REFERÊNCIAS

- HARRIS , L. K. et al. Placental bed research: 2. Functional and immunological investigations of the placental bed. American Journal of Obstetrics and Gynecology, [S. l.], p. 1-13, 6 jul. 2019. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30894-4/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30894-4/abstract). Acesso em: 26 maio 2020.
- KIM, S.C. et al. Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, v. 38, n. 4, p. 665-673, 1 abr. 2012
- MESQUITA, M.R.S. et al. O leito placentário no descolamento prematuro de placenta. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia , [S. l.], p. 585-591, 1 ago. 2003.
- OLIVEIRA , L.G. et al. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia , [S. l.], p. 1-8, 16 nov. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010001200008>. Acesso em: 26 maio 2020.
- PERAÇOLI, J.C. et al. Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), [S. l.], p. 258-273, 1 dez. 2019.
- REISTER, F. et al. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients. Placenta, v. 20, n. 2-3, p. 229-233, 1999.
- SOUSA, F.L.P. de et al . Estudo da morfologia vascular do leito placentário na hipertensão arterial crônica. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo , v. 54, n. 6, p. 537-542, Dec. 2008.



MARIA EDUARDA GOMES DA SILVA FREITAS, JÚLIA MATEUS MARQUES, CAMILA LEMOS GODINHO, CAROLINA DE CAMARGO ARANHA TIERI, BEATRIZ ROCHA BUENO DAMASCENO, FERNANDA SILVA PERENSIN, MARINA LANNA SALES, FRANCISCO LÁZARO PEREIRA DE SOUZA

TSATSARIS, V. et al. Overexpression of the Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor in Preeclamptic Patients: Pathophysiological Consequences. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [s. l.], v. 88, ed. 11, p. 5555-5563, 2003