

What is new in preeclampsia screening for pregnancies after ART? O que há de novo no rastreio da pré-eclampsia das gravidezes pós PMA? Os melhores artigos do último ano

Rui Filipe Miguelote^{1,2}, Luís Ferreira Vicente^{1,3}
Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução

Abstract

Pregnancies following assisted reproductive technologies (ART) are associated with an increased risk of preeclampsia (PE). Early studies did not differentiate between fresh embryo transfer, frozen embryo transfer (FET), or the type of endometrial preparation in FET cycles. Recent evidence demonstrates that these scenarios carry distinct risks, with artificial-cycle FET associated with up to a 3.6-fold higher risk. The absence of corpus luteum-derived factors, such as relaxin, may play a crucial role in impaired placentation and maternal cardiovascular adaptation. Current PE screening algorithms do not account for these differences, leading to both underestimation and overestimation of risk, with important clinical implications.

Keywords: Preeclampsia; First-trimester screening; Assisted reproductive technology; *in vitro* fertilization; Frozen embryo transfer.

Resumo

As gravidezes pós PMA têm sido consistentemente associadas a um risco aumentado de pré-eclâmpsia (PE). Os primeiros estudos não distinguiram entre transferência de embriões a fresco, transferência de embriões congelados (TEC) ou o tipo de preparação endometrial utilizada nos ciclos de TEC. Evidência mais recente demonstra, contudo, que estes contextos apresentam riscos distintos, sendo a TEC em ciclo artificial associada a um risco até 3,6 vezes superior. A ausência de substâncias produzidas pelo corpo lúteo, como a relaxina, importantes na placentação e na adaptação cardiovascular materna, poderá explicar estas diferenças. Os algoritmos atualmente utilizados para rastreio de PE não incorporam esta diferenciação, resultando em subestimação ou sobrestimação do risco, com implicações clínicas importantes.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia; Rastreio do 1.º trimestre; Procriação medicamente assistida; Fertilização *in vitro*; Transferência de embriões congelados.

INTRODUÇÃO

O rastreio de pré-eclâmpsia (PE) no primeiro trimestre foi progressivamente implementado após a publicação de vários estudos que demonstraram que a combinação de características maternas, história clínica, antecedentes obstétricos e marcadores bioquímicos e biofísicos permite prever, de forma eficaz, o risco de desenvolvimento de PE¹. Adicionalmente, estratégias profiláticas como a administração de ácido acetil-

salicílico mostraram-se eficazes na redução desse risco².

Desde 2019, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomenda o rastreio universal da PE com recurso a algoritmos que integrem estas variáveis³.

1. Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução.

2. Centro de PMA, Unidade Local de Saúde do Alto Ave, Guimarães. Escola de Medicina da Universidade do Minho, ICVS.

3. Centro PMA Hospital Lusíadas Lisboa.

Simultaneamente, observou-se que as gravidezes resultantes de PMA apresentam maior risco de PE. Em Portugal, estas gravidezes corresponderam a mais de 3,3% dos nascimentos em 2020 (CNPMA, 2020) e em Espanha já atingiram 7,7%.

Associação entre gravidezes pós PMA e pré-eclampsia

Os primeiros estudos sobre o tema não distinguiram entre transferência de embriões a fresco (GrFresc) e transferência de embriões congelados (GrCong) e uma meta-análise que compilou alguns destes estudos reportou um risco relativo global de 1,8 (IC95%: 1,6-2,1).⁴ Nestes estudos a proporção de GrCong vs GrFresc seria também muito inferior à que atualmente se observa. Em 2016, na Europa, esta proporção era de 44% enquanto em 1997 era de apenas 12%.

Estudos subsequentes que já diferenciaram entre GrFresc e GrCong, mas que não diferenciavam o tipo de preparação endometrial usado nos ciclos de TEC, indicaram um risco distinto, quase do dobro, de PE nas GrCong vs GrFresc.⁵ Nesta altura, ainda não era compreendida a fisiopatologia associada a esta diferença. Só posteriormente, em 2019⁶, um estudo prospetivo observacional, veio levantar o véu sobre estas diferenças ao documentar que o risco de PE era idêntico entre gravidezes com conceção espontâneas (GrEsp) (4,9%), gravidezes após FIV com transferência a fresco (GrFresc) (4,7%) e gravidezes após TEC com preparação endometrial em ciclo natural/ natural modificado (GrCongNat) (3,9%), mas que as gravidezes após TEC com preparação endometrial artificial (GrCongArt) apresentavam uma incidência de 12,8% ou seja 3,5 vezes mais elevada (AOR 3,55, 1,20-11,94, p 0,03) que as GrCongNat. E quando avaliado para a incidência de PE grave esta diferença foi ainda mais elevada com AOR de 15 (2,59-286,27, p 0,01) e com as seguintes incidências GrEsp 2,1%, GrFresc 2,7%, GrCongNat 0,8%, GrCongArt 9,6%.⁶ No mesmo ano, um estudo retrospectivo com um elevado número de casos, extraídos do registo nacional da Suécia, encontrou uma tendência idêntica, mas com uma diferença de risco não tão elevada (AOR 1,78; 95% CI, 1,43-2,21).⁷ Estes e outros estudos têm vindo a demonstrar que o risco de PE associada às gravidezes pós PMA não é uniforme e que está muito mais associado à ausência do

corpo amarelo (ciclos de preparação artificial do endométrio) do que às técnicas de FIV/ICSI ou ao processo de vitrificação e descongelação dos embriões.

Em 2022 um artigo de base populacional voltou a alertar para os riscos de PE associado às GrCong mostrando um risco superior destas em relação às GrEsp (7,4% versus 4,3%, aOR, 1,74 [95% CI, 1,61-1,89]).⁹ Este estudo teve uma grande divulgação nos meios de comunicação social dos EUA, contudo, e apesar de recente, não diferenciou o tipo de preparação endometrial usado para a TEC tendo contribuído para criar, na população em geral, uma grande apreensão em relação às TEC sem ter contribuído para a compreensão desta associação!!

Rastreio da pré-eclampsia no 1.º trimestre: como fazemos atualmente

O rastreio da PE no 1.º T é, atualmente, realizado com recurso a calculadoras de risco que combinam os diferentes marcadores por meio de modelos estatísticos (normalmente regressões logísticas ou modelos de risco competitivo) nos quais cada variável recebe um peso (ou coeficiente) que reflete a sua capacidade – ou “força de associação” – de modificar o risco basal da doença. Para que a calculadora seja boa a prever o risco real, é importante que as variáveis que são escolhidas para afetar o risco basal e o peso/“força” que é atribuído a cada uma delas seja baseado em estudos bem realizados e que identificaram e atribuíram corretamente o risco real e específico associado a essa variável clínica, bioquímica ou biofísica. Associar a uma variável um risco que é atributo de outro fator que geralmente surge associado a ela – viés de associação (ou correlação ilusória) – vai conduzir a uma associação inespecífica (e não causal) e, conseqüentemente, a uma subvalorização ou sobrevalorização do peso/“força” da associação.

A calculadora da Fetal Medicine Foundation (FMF), amplamente utilizada em Portugal, considera apenas três categorias de conceção: espontânea, indução da ovulação e fertilização *in vitro*, sem discriminar entre transferência a fresco, TEC natural ou TEC artificial. O trabalho de investigação que foi usado para determinar o peso da associação tem apenas 3,6% (2 186/ 61 174) de gravidezes por “concepção não natural” (sem outra discriminação).¹⁰ Outras calculadoras apresentam igual

limitação. A calculadora do Serviço de Obstetria e Medicina da Reprodução do Hospital Vall d'Hebron só permite discriminar se foi por "ART with hormonal stimulation" ou não.¹¹ A calculadora do Centro de Medicina Fetal e Neonatal de Barcelona do Hospital Clínic nem entra com o tipo de concepção.¹²

Pelos resultados que apresentamos no tópico anterior é fácil de deduzir que a forma como estamos a calcular o risco de PE, neste momento, conduz a uma subestimação significativa do risco PE nas GrCongArt, com impacto direto na elegibilidade para medidas preventivas como a profilaxia com aspirina, e uma sobrestimação do risco de PE nas GrFresc e nas GrCongNat com incremento dos falsos positivos e com implicações na orientação da gravidez e indução de ansiedade materna. É por isso urgente atualizar os algoritmos de cálculo do risco de PE, permitindo a distinção entre o tipo de ciclo de PMA que deu origem à gravidez e incorporando os respetivos valores de risco/"peso" determinados pelos estudos mais recentes.

Num estudo desenvolvido no hospital de Guimarães e apresentado nas Jornadas de SPMR 2024 as GrCongArt estiveram associadas a uma incidência 6 vezes superior de PE em relação às GrEsp (11,6% vs 1,9%, OR 6,1; 95% CI 1.25 -36,1; P = 0,03), e a variável "ser uma GrCongArt" foi, neste estudo, um preditor independente com um risco relativo/"peso" (OR=6,37) muito mais elevado que outros riscos tradicionalmente usados no cálculo de risco de PE como o BMI (OR=1,12), a idade (OR=0,9) ou mesmo o índice de pulsatilidade da artéria uterina (UtAPI) (OR=2,15).

O papel do corpo lúteo na adaptação cardiovascular materna à gravidez

A ausência do corpo lúteo (CL) nos ciclos de TEC com preparação endometrial artificial, reposição hormonal com estrogénio e progesterona sem que ocorra ovulação e formação de CL nesse ciclo, pode ser o principal responsável pelo risco acrescido de PE.

O CL parece desempenhar um papel protetor fundamental na gravidez, através da secreção de hormonas como a relaxina, que contribuem para a adaptação vascular materna e adequada placentação.⁸

Contudo, apesar de ser de supor que, pelo efeito vasodilatador da relaxina, o valor do IP da artéria Uteri-

na (UtAPI) fosse inferior nas gravidezes com CL em relação às GrCongArt e que a maior resistência na ArtUt fosse uma das causas do maior risco de PE nestas gravidezes, o estudo realizado no Hospital de Guimarães e o estudo publicado este ano pelo grupo de Polyzus¹³ verificaram exatamente o contrário. Será assim de teorizar que o efeito benéfico da relaxina será mediado pela sua ação vasodilatadora sistémica ou no processo de placentação e não pelo efeito de vasodilatação da ArtUt. Contudo, dado o papel central do UtAPI no cálculo de risco de PE, este efeito paradoxal é mais um fator a contribuir para a subestimação do risco de PE nas GrCongArt. O artigo de Polyzus¹³ ilustra muito bem este efeito. A percentagem de rastreios de PE positivos foi significativamente inferior nas GrCongArt (7,8%) vs GrCongNat (16,0%) vs GrFresc (11%) vs GrEsp (9,3%), contudo o número de gravidezes que acabaram por desenvolver PE foi 3 vezes superior neste grupo (5,3%) que nas GrEsp (1,4%) ou nas GrCongNat (1,6%).¹³

EM CONCLUSÃO

O risco de pré-eclâmpsia não é uniforme nas gravidezes resultantes de PMA. Este risco é particularmente elevado (>3,6 vezes) nas gravidezes após TEC em ciclo artificial, em que não ocorre formação de corpo lúteo, e é baixo nos restantes contextos de PMA.

Os algoritmos atuais de rastreio não incorporam esta diferenciação, conduzindo a estimativas incorretas de risco com implicações clínicas relevantes. É urgente atualizar os modelos de cálculo de risco de PE, de modo a incluir o tipo de protocolo de PMA, garantindo maior precisão na identificação das grávidas de alto risco e permitindo a implementação adequada de medidas preventivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4): 492-5. doi:10.1002/uog.18816
2. Rolnik DL, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7): 613-22. doi:10.1056/NEJMoa1704559
3. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et

- al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
4. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
5. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
6. von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi Y-Y, Chiu KH, Liu J, Lingis M, et al. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension.* 2019;73(3):640-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12043
7. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):126.e1-126.e18. doi:10.1016/j.ajog.2019.04.036
8. Conrad KP, von Versen-Höynck F, Baker VL. Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(5):683-99. doi:10.1016/j.ajog.2021.11.1354
9. Petersen SH, Westvik-Johari K, Spangmose AL, Pinborg A, Romundstad LB, Bergh C, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: a population-based cohort study with within-sibship analysis. *Hypertension.* 2023;80(2):e6-e16. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20174
10. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-95. doi:10.1002/uog.19039
11. Hospital Vall d’Hebron. Calculadora de riesgo gestacional. Available from: <https://www.medfetal.org/riesgo-gestacional/>. Accessed 25 Aug 2025.
12. Hospital Clínic de Barcelona. Calculadora de riesgo gestacional. Available from: <https://fetalmedicinebarcelona.org/calc/>. Accessed 25 Aug 2025.
13. Donno V, Prats P, Rodriguez I, Polyzos NP. First-trimester uterine artery pulsatility index and preeclampsia risk in pregnancies after artificial frozen embryo transfer: analysis of over 27,000 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;232(5):464.e1-464.e9. doi:10.1016/j.ajog.2025.01.045

OUTRAS SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

- Conrad KP, von Versen-Höynck F, Baker VL. Pathologic maternal and neonatal outcomes associated with programmed embryo transfer: potential etiologies and strategies for prevention. *J Assist Reprod Genet.* 2024;41(4):843-59. doi:10.1007/s10815-024-03042-8
- Zaat TR, Kostova EB, Korsen P, Showell MG, Mol F, van Wely M. Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2023;29(5):634-54. doi:10.1093/humupd/dmad011
- Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril.* 2020;113(2):252-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.012
- Lee JC, Badell ML, Kawwass JF. The impact of endometrial preparation for frozen embryo transfer on maternal and neonatal outcomes: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):40. doi:10.1186/s12958-022-00895-3

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ambos os autores participaram na pesquisa bibliográfica, escrita e revisão do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não apresentar qualquer conflito de interesse na produção deste artigo.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rui Miguelote

E-mail: ruimiguelote@med.uminho.pt

<https://orcid.org/0000-0001-7710-5677>

RECEBIDO EM: 30/08/2025

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 03/09/2025