

Pregnancy-associated plasma protein A as a fetal growth restriction marker: what do we know so far?

Proteína plasmática A associada à gravidez como marcador de restrição de crescimento fetal: o que se sabe até agora?

Mariana Ornelas*, Carla Ramalho**

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Abstract

Fetal growth restriction (FGR) is a challenging complication of pregnancy characterized by severe perinatal morbidity and mortality and long-term adult disease. In this condition, the fetus does not reach his potential growth and is pathologically small. Several biomarkers have been studied as possible predictors of this condition. Pregnancy-associated plasma protein-A stands out as a potential marker of FGR. It is a trophoblast-derived protein involved in the insulin-like growth factor system regulation and thus in the fetal growth. The aim of this review is to assess the current evidence behind the association between this biochemical marker and FGR.

Keywords: PAPP-A; Fetal growth restriction; Small for gestational age; Growth potential; Birthweight.

INTRODUÇÃO

A restrição de crescimento fetal (RCF) é uma patologia na qual o feto não atinge o seu potencial de crescimento geneticamente determinado para a idade gestacional¹. Afeta 5-10% das gravidezes e constitui a segunda principal causa de mortalidade perinatal, sendo responsável por 30% dos casos de morte fetal². Constitui também uma importante causa de morbidade perinatal, doenças crónicas do adulto e outras patologias a longo prazo, condicionando elevados custos económicos e sociais^{1,3}.

A identificação no primeiro trimestre de gestações com risco aumentado de complicações como a RCF é vantajosa por proporcionar vigilância adequada e oportuna⁴.

Neste sentido, a comunidade científica tem postulado que, para além do conhecido papel no rastreio de aneuploidias, níveis baixos da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) na circulação materna

poderão estar associados a insuficiência placentária e constituir um marcador precoce de RCF⁵. A PAPP-A regula o eixo *insulin-like growth factor* (IGF), e quando em concentrações diminuídas, interfere com a placentação e com o crescimento fetal mediado pelo sistema IGF⁶.

O objetivo desta revisão é avaliar o conhecimento atual sobre a associação entre os baixos níveis de PAPP-A e restrição de crescimento fetal.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados da *Medline* (PubMed) entre abril de 2017 e outubro de 2017, em inglês ou português, com a expressão “Pregnancy-Associated Plasma Protein-A”[Mesh] AND “Fetal Growth Retardation”[Mesh]. Após leitura e análise do título e resumo dos artigos, procedeu-se à seleção de trabalhos originais pertinentes ao objetivo da presente revisão. Seguidamente, efetuou-se a leitura integral dos artigos selecionados, excluindo-se nesta fase os estudos que não analisavam a associação entre a PAPP-A e a RCF. Os artigos das referências bibliográficas que avaliavam a associação em estudo foram analisados e incluídos nesta revisão.

*Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetria do Centro Hospitalar de São João, EPE; Professora auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Instituto de Investigação e Inovação, Porto

Restrição de crescimento fetal

A restrição de crescimento fetal é entendida como uma limitação patológica do crescimento fetal para uma dada idade gestacional, em que o feto não atinge o seu potencial de crescimento. É uma importante causa de morbidade e mortalidade perinatal, de sequelas a longo-prazo (alterações cognitivas e neurológicas) e ainda doenças crônicas do adulto (diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares)⁷.

É classicamente definida como uma estimativa de peso fetal inferior ao percentil 10 para determinada idade gestacional, sendo também utilizados na literatura os percentis 5 e 3². Contudo esta definição revela-se problemática porque, para além de englobar o crescimento patológico, abrange também o crescimento fisiologicamente pequeno, no qual se incluem fetos saudáveis com menor risco de desfechos adversos. Por contraste, existem fetos patologicamente pequenos independentemente do percentil em que se encontram (que poderá ser superior ao percentil 10)¹.

A etiologia da RCF é multifatorial e pode compreender fatores maternos, fetais, genéticos e placentários⁸. Ressalve-se que uma proporção importante dos casos é causada pela insuficiência placentária, caracterizada por incompatibilidade entre o suprimento placentário e as exigências nutritivas e/ou metabólicas fetais; esta desarmonia resulta no crescimento fetal comprometido e no risco aumentado de morbi-mortalidade fetal (hipóxia e acidose fetal)⁹.

Por convenção, os fetos com disfunção placentária documentada são definidos como os «verdadeiros» fetos com RCF, sendo os restantes definidos como leves para a idade gestacional (LIG), sem evidência de atenuamento placentário⁹. Nesta linha de pensamento, vários autores sugeriram que a avaliação do crescimento fetal deveria abarcar sucessivas avaliações biométricas complementadas com o estudo doppler da circulação fetal, placentária e uterina, revelando-se estas mais fidedignas da restrição do crescimento¹⁰.

Surgiu a necessidade de se estabelecer uma definição mais precisa que distinguisse fetos fisiologicamente pequenos de fetos patologicamente pequenos, com insuficiência placentária e um risco maior de desfechos adversos^{1,2}. Em 2016, um grupo estruturado de especialistas definiu por consenso a RCF através do método *Delphi*, tendo em consideração parâmetros biométricos e funcionais. Foi feita a demarcação entre RCF precoce e tardia pelas 32 semanas de gestação e foi determinada a exclusão de anomalias congénitas. Definiu-se ainda um *cut-off* menor (percentil 3) que o co-

mumente utilizado (percentil 10) para as medidas biométricas absolutas – circunferência abdominal e peso fetal estimado. Foram introduzidos critérios funcionais isolados (ausência de fluxo diastólico final na artéria umbilical - ARED) e parâmetros associados (índice de pulsatilidade da artéria umbilical ou índice de pulsatilidade da artéria uterina superior ao percentil 95 ou rácio cerebroplacentário inferior ao percentil 5) para uma definição mais precisa de RCF¹.

Tendo em conta as múltiplas definições de RCF encontradas na literatura, não é surpreendente que existam vários e distintos programas de vigilância recomendados. Em 2013, três colégios de Ginecologia e Obstetrícia (RCOG, ACOG, SOGC) publicaram as suas recomendações clínicas para a abordagem da RCF e estas revelaram-se muito díspares entre si apesar da interpretação de literatura semelhante¹¹.

O reconhecimento precoce de fetos com alto risco de RCF seria vantajosa na medida em que permitiria oferecer uma vigilância apropriada durante a gestação. Um programa estruturado de vigilância da gravidez demonstrou a redução do risco em quatro vezes de desfechos adversos de fetos identificados com alto risco de RCF comparativamente a fetos não identificados com esta patologia¹². Contudo, outros estudos referem que há pouca evidência que tal prática melhore o desfecho da gravidez^{13,14}.

Uma meta-análise demonstrou que a aspirina em dose baixa iniciada precocemente na gravidez (até às 16 semanas de gestação) é um método eficiente da redução da incidência da RCF, sendo fundamental a deteção precoce dos fetos em risco¹⁵. Esta estratégia profilática é recomendada no Canadá e no Reino Unido, enquanto o ACOG considera que não há evidência suficiente para a utilização da mesma¹¹.

PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASSOCIADA À GRAVIDEZ

Muitas iniciativas de investigação têm-se focado na utilidade de proteínas derivadas da placenta, entre elas, a proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A), para rastreio de desfechos adversos da gravidez como a RCF¹⁶. Concentrações baixas desta proteína na circulação materna numa fase precoce da gravidez são entendidas como um sinal de risco: associam-se a perfusão placentária deficitária, perda fetal espontânea, doenças hipertensivas da gravidez ou restrição de crescimento fetal¹⁷.

A PAPP-A foi inicialmente isolada da circulação materna como uma proteína placentária há cerca de 40 anos, sem qualquer demonstração da sua função bio-

lógica¹⁸. É principalmente secretada pelo sinciciotrofolo-placental e em menor quantidade pela decídua materna, não sendo uma hormona exclusivamente placentária: é expressa em múltiplos tecidos como células musculares lisas, osteoblastos e células ováricas da granulosa^{19,20}. Esta proteína é secretada para a circulação materna desde uma fase precoce da gravidez, logo após a implantação^{13,21}. Os níveis circulantes na grávida são 10000 vezes superiores aos níveis da não-grávida¹⁸.

A PAPP-A é uma protease que cliva três *insulin-like growth factor-binding protein* (IGFBPs) – IGFBP-2, -4 e -5, sendo a IGFBP-4 o principal substrato da PAPP-A. A IGFBP-4 limita a biodisponibilidade dos *insulin-like growth factor*: liga-se com grande afinidade ao IGF, prevenindo a sua interação com os recetores IGF, que medeiam o crescimento celular e os sinais de sobrevivência celular¹⁸. A PAPP-A ao clivar a IGFBP-4 em fragmentos menores, diminui a sua afinidade para com as IGFs; disto resulta a libertação desses fatores de cresci-

mento, capazes de ativar livremente os seus recetores²⁰. Em suma, a PAPP-A elimina os efeitos inibitórios das IGFBPs sob o eixo IGF, potenciando-o (Figura 1)²².

O eixo IGF é responsável pela placentação normal e pela regulação *major* do crescimento fetal ao longo da gravidez e do período pós-natal^{6,22}. Medeia a invasão trofoblástica da decídua, regula a esteroidogénese e promove a captação de aminoácidos e de glicose nas vilosidades coriônicas²³.

Sendo a PAPP-A um produto placentário, é biologicamente plausível presumir que concentrações baixas desta proteína se relacionam com uma placentação anormal e, naturalmente, com uma insuficiência placentária^{14,24}. Existem diversas alterações histomorfológicas placentárias documentadas na presença de concentrações diminuídas desta proteína: a formação e função sinciciotrofoblástica são anormais²⁵. Além disso, um estudo efetuado com biópsia das vilosidades coriônicas demonstrou um número de capilares por vi-

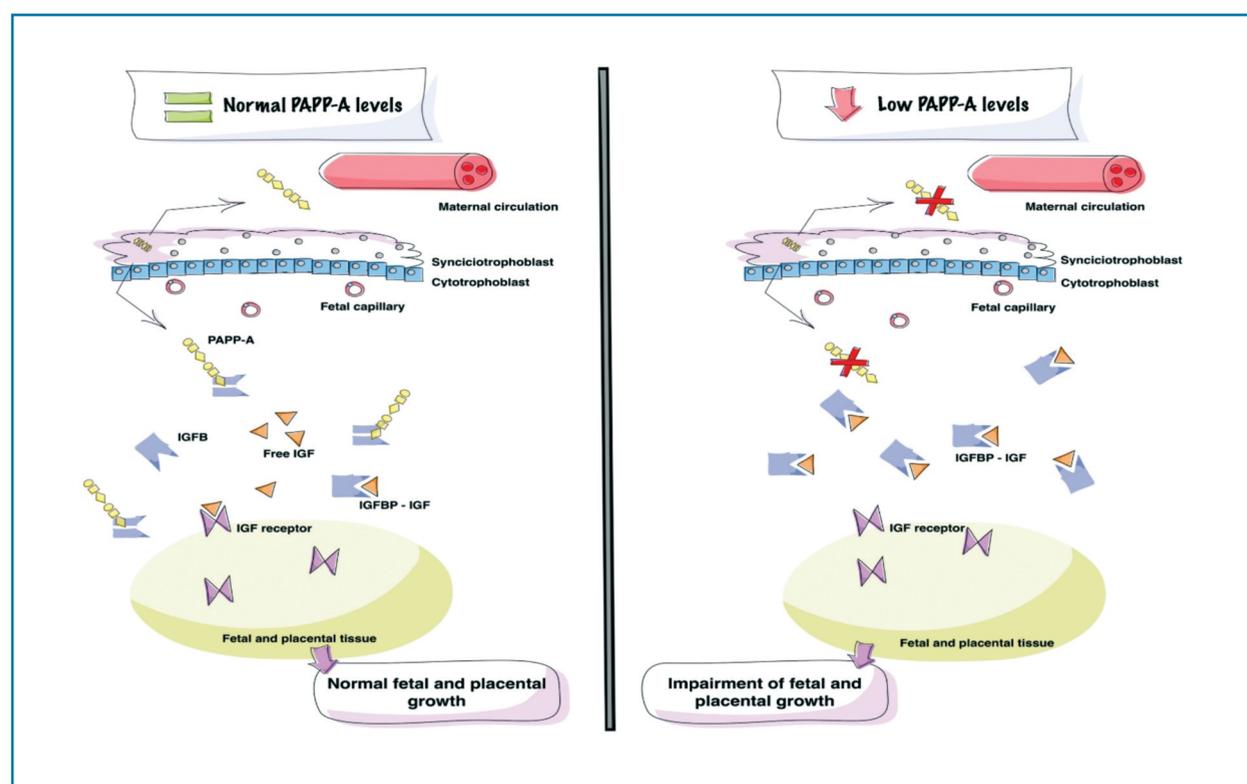


FIGURA 1. A PAPP-A é uma proteína reguladora do crescimento fetal e desenvolvimento placentário através da atividade exercida no eixo IGF. Estes fatores de crescimento encontram-se acoplados a proteínas estabilizadoras e inibitórias, as IGFBPs, que diminuem a sua biodisponibilidade. Em concentrações normais, a PAPP-A exerce a sua atividade proteolítica sobre a IGFBPs e liberta a IGF, potenciando a interação com os recetores IGF e ativando as vias de sinalização de proliferação celular. Concentrações baixas de PAPP-A diminuem a biodisponibilidade das IGFs, ao manterem o complexo IGFBP-IGF ligado. Assim, as IGFs não se encontram livres para ativarem os seus recetores e potenciarem os seus efeitos mitogénicos.

losidade coriônica e respetivo diâmetro reduzidos, traduzindo-se na vascularização placentária insuficiente²⁶.

Adicionalmente e tendo em conta o papel regulador do PAPP-A no sistema IGF, níveis baixos de PAPP-A resultam na menor ativação do eixo IGF, o que explica a sua associação com o crescimento fetal anormal²¹. Um estudo demonstrou que ratinhos *knockout* para o gene PAPP-A nasceram mais pequenos, com 60-70% do tamanho dos ratinhos *wild-type*²⁰.

Dada a grande heterogeneidade de causas da RCF e o papel de outras proteínas e hormonas reguladoras, é provável que a atividade do PAPP-A seja apenas um dos muitos fatores que regulam o processo do crescimento fetal¹⁰.

Esta proteína é utilizada no rastreio combinado de aneuploidias (trissomias 13, 18 e 21), em que se conjugam os seus níveis séricos com a informação clínica materna, a concentração sérica da β -hCG e marcadores ecográficos, como a translucência da nuca e os ossos do nariz^{24,27}.

Estudos recentes mostram que a PAPP-A é também útil para o rastreio de pré-eclâmpsia no 1º trimestre, em conjugação com fatores maternos e biométricos, com a tensão arterial média, a fluxometria das artérias uterinas e a PlGF²⁸.

Dado ser um biomarcador atualmente utilizado no rastreio de aneuploidias, seria proveitoso utilizar a PAPP-A como ferramenta de rastreio da RCF, uma vez que não exigiria custos ou infraestruturas adicionais^{3,14,29}.

Associação entre PAPP-A e a Restrição do crescimento fetal

Qualquer revisão sobre a associação entre os níveis de PAPP-A e a previsão da RCF é dificultada pela variação da definição desta patologia na literatura. Os termos RCF e LIG são comumente utilizados como sinónimos, apesar de constituírem duas entidades diferentes. A pré-eclâmpsia está intimamente associada à RCF e estas são frequentemente reportadas como um desfecho combinado³⁰. Adicionalmente, a metodologia utilizada é variável e são utilizados valores “cut-off” de PAPP-A distintos, ora sendo definida por valores absolutos ora por percentis.

Apesar da definição complexa, a maioria dos estudos (Quadro I) encontrou associação entre PAPP-A e RCF e o padrão do risco desta patologia parece aumentar quanto mais extremo for o valor da PAPP-A^{4,14}. Krantz *et al* documentaram que níveis de PAPP-A in-

feriores ao percentil 5 apresentam um risco elevado de RCF (OR ajustado de 2,7), sendo o risco superior para níveis inferiores ao percentil 1 (OR ajustado de 5,4). Assim, perante níveis extremamente baixos de PAPP-A, os autores recomendam o despiste de RCF²⁷. Contudo, há pelo menos dois estudos que contrariaram esta associação, relatando que concentrações anormais de PAPP-A não se associam a RCF³¹.

Várias linhas de investigação utilizaram a definição clássica da RCF, que engloba a variante biológica e patológica do crescimento fetal. Não obstante, demonstrou-se que apenas os fetos com restrição de crescimento estão significativamente associados às concentrações baixas de PAPP-A; os fetos LIG, definidos apenas pelo seu percentil, não são previsíveis por este teste⁵.

O valor preditivo positivo e a sensibilidade encontrados em diversos estudos para a associação entre PAPP-A e RCF são relativamente baixos (Quadro I). Estas propriedades são importantes para justificarem a sua utilização num teste de rastreio e os achados epidemiológicos desta associação não são clinicamente aceitáveis^{4,32}. Assim, a PAPP-A é um marcador impreciso e sem utilidade quando empregue isoladamente na prática clínica, não obstante o risco elevado de desfechos adversos^{14,32}.

Vários autores sugeriram a associação dos níveis de PAPP-A com outros achados clínicos para melhorar a sua acuidade preditiva. A utilização do doppler das artérias uterinas (AU) pelas 22 semanas em grávidas com baixas concentrações de PAPP-A previu significativamente o risco de fetos com RCF (OR de 8.24), recomendando-se uma vigilância apertada nestas situações³³. Outro estudo demonstrou igualmente o aumento do risco de RCF com a associação entre valores anormais do doppler das artérias uterinas entre as 20-25 semanas e níveis de PAPP-A anormais (OR de 6,8), sugerindo que a combinação de ambos melhora o valor preditivo do rastreio³⁴. Um algoritmo que combine a associação entre PAPP-A, características maternas, marcadores biofísicos e bioquímicos demonstrou identificar potencialmente cerca de metade dos casos de RCF na ausência de pré-eclâmpsia, para uma taxa de falsos positivos de 10%³⁵.

CONCLUSÃO

A restrição de crescimento fetal é uma patologia com grandes implicações a curto e a longo prazo na saúde

QUADRO I. ASSOCIAÇÃO ENTRE PAPP-A E RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL

Autor	Cut-off de PAPP-A	OR	OR ajustado	Sensibilidade (%)	VPP (%)
RCF definida como estimativa de peso < percentil 10					
Kaijomaa M, 2017 ¹⁵	0,3 MoM	4,9 (3,2-7,5)	-	-	-
Gundu S, 2016 ³	0,4 MoM	2,84 (1,99-4,05)	2,92 (2,00-4,27)	35,85	20,88
Gupta S, 2015 ³⁶	0,4 MoM	7,837 (2,49-24,71)	-	-	-
Carbone JF, 2012 ³⁷	Percentil 5	3,29 (1,94-5,58)	3,00 (1,84-4,90)	12,2	14,3
Saruhan Z, 2012 ³⁸	-	-	-	-	2,23
Ranta JK, 2011 ¹²	1,0 MoM	1,65 (1,31-2,09)	-	-	-
	0,8 MoM	1,75 (1,40-2,18)	-	-	-
	0,6 MoM	1,96 (1,56-2,46)	-	-	-
	0,4 MoM	2,62 (2,02-3,40)	-	-	-
Zhong Y, 2011 ³⁹	0,45 MoM (percentil 5)	2,8 (1,7-4,7)	-	-	-
Conserva V, 2010 ⁹	0,4 MoM (percentil 5)	1,1 (0,8-1,0)	1,3 (0,9-1,9)	-	-
Goetzinger KR, 2009 ⁴⁰	0,46 MoM (percentil 5)	2,6 (1,6-4,5)	-	-	-
	0,59 MoM (percentil 10)	1,8 (1,2-2,7)	-	-	-
Scott F, 2009 ⁴¹	0,2 MoM	-	-	0,7	25
Montanari L, 2009 ¹⁰	Percentil 10 (1,4-3,03)	2,1	-	-	-
Peterson SE, 2008 ⁴²	0,29 MoM (percentil 1)	-	9,3 (3,4-25,5)	-	-
	0,45 MoM (percentil 5)	-	2,4 (1,2-4,7)	-	-
	0,57 MoM (percentil 10)	-	2,0 (1,2-3,5)	-	-
Spencer CA, 2008 ¹⁹	0,4 MoM	2,64 (1,28-5,45)	2,40 (1,20-4,80)	38,7	-
Leung TY, 2008 ⁴³	Percentil 5	-	-	8,7	15,7
Spencer K, 2008 ⁴⁴	0,415 MoM (percentil 5)	2,70	-	12,0	-
Canini S, 2008 ⁴⁵	-	0,51 (0,34-0,77)	-	-	-
Pilalis A, 2007 ⁴⁶	Percentil 5	-	-	13,8	28,9
	Percentil 10	0,52	-	22,3	23,9
Cowans NJ, 2007 ⁴⁷	-	-	-	Para taxas de FP de 5%: 9,00	-
Kavak, 2006 ⁴⁸	0,40 MoM	-	-	11,4	16,7
	0,69 MoM	-	-	48,6	14,0
Krantz D, 2004 ²⁸	0,29 MoM (percentil 1)	-	5,4 (2,8-10,3)	3,3	24,1
	0,45 MoM (percentil 5)	-	2,7 (1,9-3,9)	9,7	14,1
Dugoff L, 2004 ⁴	Percentil 1	-	3,53 (2,74-4,55)	2,94	26,27
	Percentil 5	-	2,47 (2,16-2,81)	10,45	18,71
	Percentil 10	-	2,15 (1,94-2,38)	17,77	16,27
Tul N, 2003 ⁴⁹	0,5 MoM (1,3-5,5)	2,7	-	19,6	11,0
Kwik M, 2003 ²³	0,3 MoM	-	-	10,9	-
	0,5 MoM	-	-	32,7	-
Ong CYT, 2000 ⁵⁰	Percentil 5	-	-	7,8	-
	Percentil 10	-	-	12,4	-
RCF definida como estimativa de peso < percentil 5					
Gundu S, 2016 ³	0,4 MoM	4,19 (2,63-6,68)	3,83 (2,33-6,28)	46,15	13,19
D'Antonio F, 2013 ¹⁶	0,25 MoM (percentil 1)	5,29 (3,2-8,7)	-	3,6	19,6
	0,34 MoM (percentil 3)	4,04 (3,0-5,5)	-	9,2	15,7
	0,39 MoM (percentil 5)	3,39 (2,6-4,4)	-	12,8	13,0
Poon LC, 2013 ⁵¹	-	-	-	Para taxas de FP de 5%: 32,4	-
				Para taxas de FP de 10%: 44,3	

continua na página seguinte

QUADRO I. CONTINUAÇÃO

Autor	Cut-off de PAPP-A	OR	OR ajustado	Sensibilidade (%)	VPP (%)
Carbone JF, 2012 ³⁷	Percentil 5	–	–	13,3	2,97
Kirkegaard I, 2011 ⁵²	0,4 MoM	2,53 (1,81-3,54)	–	–	–
Kirkegaard I, 2011 ¹³	0,3 MoM	2,99	3,02 (1,82-4,99)	–	–
	0,4 MoM	2,37	2,51 (1,80-3,52)	–	–
	0,5 MoM	1,64	1,75 (1,33-2,30)	–	–
Vandenbergh G, 2011 ⁵³	–	0,43 (0,20-0,90)	–	–	–
Karagiannis G, 2010 ³⁵	–	–	–	Para taxas de FP de 5%: 25,5	–
	–	–	–	Para taxas de FP de 10%: 37,5	–
Poon LC, 2008 ⁵⁴	–	0,155	–	–	–
Pihl K, 2008 ³⁵	–	–	–	Para taxas de FP de 5%: 22,0	–
	–	–	–	Para taxas de FP de 10%: 34,0	–
Pihl K, 2008 ³⁶	0,42 MoM (percentil 5)	3,00 (1,70-5,29)	–	13,0	14,0
	0,52 MoM (percentil 10)	2,81 (1,78-4,43)	–	25,0	12,0
	0,67 MoM (percentil 20)	2,28 (1,50-3,46)	–	36,0	10,0
Spencer K, 2008 ⁴⁴	0,415 MoM (percentil 5)	3,21	–	14,0	–
Pilalis A, 2007 ⁴⁶	Percentil 5	–	–	17,1	13,3
	Percentil 10	0,43	–	34,3	13,6
Cowans NJ, 2007 ⁴⁷	–	–	–	Para taxas de FP de 5%: 10,52	–
Dugoff L, 2004 ⁴	Percentil 1	–	4,64 (3,42-6,30)	4,08	15,82
	Percentil 5	–	2,81 (2,35-3,35)	12,23	9,50
	Percentil 10	–	2,43 (2,10-2,80)	20,23	8,04
Yaron Y, 2002 ⁵⁷	0,25 MoM	3,12 (1,17-8,29)	–	–	–
	0,50 MoM	3,30 (1,87-5,80)	–	–	–
Smith GC, 2002 ¹⁸	Percentil 5	2,8 (2,0-3,8)	2,9 (2,0-4,1)	–	–
Ong CYT, 2000 ⁵⁰	Percentil 5	–	–	12,9	–
	Percentil 10	–	–	18,1	–
RCF definida como estimativa de peso < percentil 3					
Spencer K, 2008 ⁴⁴	0,415 MoM	3,66	–	16,0	–
Kwik M, 2003 ²³	0,3 MoM	–	–	7,7	–
	0,5 MoM	–	–	23,1	–
Ong CYT, 2000 ⁵⁰	Percentil 5	–	–	14,6	–
	Percentil 10	–	–	19,4	–
RCF definida como estimativa de peso < percentil 1					
Gundu S, 2016 ³	0,4 MoM	8,66 (3,64-20,65)	6,85 (2,70-17,35)	65,22	5,50
RCF definida como peso fetal < 2500g					
Dane B, 2010 ³⁴	0,4 MoM	2,98 (1,3-6,4)	–	27,5	21,1
Barrett SL, 2008 ³²	0,3 MoM	4,1 (2,7-6,1)	–	–	–
Pihl K, 2008 ³⁶	0,52 MoM (percentil 10)	2,64 (1,45-4,83)	–	24	7
	0,67 MoM (percentil 20)	2,32 (1,36-3,97)	–	36	6
Cowans NJ, 2007 ⁴⁷	–	–	–	Para taxas de FP de 5%: 9,91	–

continua na página seguinte

QUADRO I. CONTINUAÇÃO

Autor	Cut-off de PAPP-A	OR	OR ajustado	Sensibilidade (%)	VPP (%)
RCF definida como peso fetal < 1500 g					
Cowans NJ, 2007 ⁴⁷	–	–	–	Para taxas de FP de 5%: 9,68	–
RCF (outro)					
Marttala J, 2010 ³⁸	0,3 MoM	3,41	–	14,1	3,8
Conserva V, 2010 ⁵	0,4 MoM (percentil 5)	2,3 (1,4-3,9)	2,7 (1,6-4,6)	–	–
Montanari L, 2009 ¹⁰	Percentil 10	–	3,9 (2,31-6,5)	–	–
Brameld KJ, 2008 ³⁹	0,4 MoM (percentil 5)	2,71 (2,08-3,53)	–	10,55	8,70
Smith GC, 2006 ⁶⁰	0,4 MoM (percentil 5)	3,1 (2,3-4,3)	2,8 (1,9-4,1)	–	–

*FP = falso positivo

perinatal e do adulto, sendo benéfico identificá-la precocemente na gestação de modo a promover uma vigilância apropriada. Múltiplos biomarcadores séricos da RCF têm sido estudados, destacando-se a PAPP-A. Constituído-se como um produto placentário responsável pela regulação do eixo IGF, tem um importante papel na biodisponibilidade das IGFs e por conseguinte, no desenvolvimento placentário e crescimento fetal. As concentrações baixas desta proteína na circulação materna associam-se à placentação anormal e à incapacidade da placenta para suportar o crescimento normal do feto.

Diversos estudos são unânimes quanto à associação entre os baixos níveis séricos de PAPP-A e a restrição de crescimento fetal. Apesar disto, os valores reduzidos de sensibilidade e valor preditivo positivo não fundamentam a utilização da PAPP-A como teste de rastreio fiável. A definição controversa da RCF e a discordância no seguimento destes casos são também fatores predisponentes à dificuldade em criar um algoritmo clínico apropriado. Assim, a PAPP-A não é considerada uma boa ferramenta de rastreio quando utilizada isoladamente para prever este resultado adverso. Vários autores concordam que esta proteína poderá ser um marcador vantajoso na associação com outros biomarcadores séricos ou achados doppler.

AGRADECIMENTOS

Expresso o meu profundo agradecimento à Dra. Carla Ramalho pela sua disponibilidade pronta, rigor científico e método objetivo distinto com que sempre me orientou ao longo deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(3):333-339.
- Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marcal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(5):1061-1077.
- Gundu S, Kulkarni M, Gupte S, Gupte A, Gambhir M, Gambhir P. Correlation of first-trimester serum levels of pregnancy-associated plasma protein A with small-for-gestational-age neonates and preterm births. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;133(2):159-163.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1446-1451.
- Conserva V, Signaroldi M, Mastroianni C, Stampalija T, Ghisoni L, Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn* 2010;30(10):1007-1009.
- Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Topping N, Ulbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn* 2010;30(6):503-508.
- Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(3):222-225.
- Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. In-

trauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(24):3977-3987.

9. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:48-58.

10. Montanari L, Alfei A, Albonico G, Moratti R, Arossa A, Beneventi F, et al. The impact of first-trimester serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A on the diagnosis of fetal growth restriction and small for gestational age infant. *Fetal Diagn Ther* 2009;25(1):130-135.

11. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone F. Guidelines on Fetal Growth Restriction – A Comparison of Recent National Publications. *Am J Perinatol* 2015; 32(4): 307-316.

12. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(3):258-264.

13. Kaijama M, Rahkonen L, Ulander VM, Hamalainen E, Alfthan H, Markkanen H, et al. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;136(1):76-82.

14. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, Akolekar R, Khalil A, Papageorgiou A, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn* 2013;33(9):839-847.

15. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):402-414.

16. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1762-1767.

17. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28(11):1029-1036.

18. Monget P, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016;77(2):90-96.

19. Visan V, Anghelache-Lupascu I, Salavascu T, Rugina V, Socolov R, Socolov D, et al. Intrauterine growth restriction-predictive serum markers. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2016;120(1): 173-177.

20. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth Horm IGF Res* 2007;17(1):10-18.

21. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(6):438-442.

22. Randhawa R, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth. *Mol Genet Metab* 2005;86(1-2):84-90.

23. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157(1):48-52.

24. Litwinska E, Litwinska M, Oszukowski P, Szaflik K, Litwinski W, Korcz M, et al. Biochemical markers in screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ginekol Pol* 2015;86(8):611-615.

25. Razavi AS, Chasen ST. Low PAPP-A: the impact of ultrasound to evaluate fetal growth. *Prenat Diagn* 2016;36(2): 112-116.

26. Rizzo G, Silvestri E, Capponi A, Servadei F, Pietrolucci ME, Capece A, et al. Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(2):253-257.

27. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1452-1458.

28. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(6):751-755.

29. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(3):274-282.

30. Sharp AN, Alfirevic Z. First trimester screening can predict adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn* 2014; 34(7):660-667.

31. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998;18 (2):147-152.

32. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combi-

ned first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28(1):28-35.

33. Cooper S, Johnson JA, Metcalfe A, Pollard J, Simrose R, Connors G, et al. The predictive value of 18 and 22 week uterine artery Doppler in patients with low first trimester maternal serum PAPP-A. *Prenat Diagn* 2009;29(3):248-252.

34. Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70(2):126-131.

35. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(2):148-154.

36. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, et al. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(7):1003-1008.

37. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn* 2012;32(8):724-729.

38. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39(2):225-228.

39. Zhong Y, Bradshaw R, Stanley AP, Odibo AO. The impact of assisted reproductive technology on the association between first-trimester pregnancy-associated plasma protein a and human chorionic gonadotropin and adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 2011;28(5):347-354.

40. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(4):412.e1-6.

41. Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49(3):258-262.

42. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(5):e43-45.

43. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):10-14.

44. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy

and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):15-19.

45. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008;89(1):174-178.

46. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papanтониου N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):135-140.

47. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007; 27(3):264-271.

48. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2006;34(2):145--148.

49. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta-hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003;23(12):990-996.

50. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107(10):1265-1270.

51. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1):16-27.

52. Kirkegaard I, Henriksen TB, Topping N, Ulbjerg N. PAPP-A and free beta-hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn* 2011;31(2):171-175.

53. Kirkegaard I, Henriksen TB, Ulbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free beta-hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(3):341-347.

54. Vandenberghe G, Mensink I, Twisk JW, Blankenstein MA, Heijboer AC, van Vugt JM. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2011;31(10):955-961.

55. Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PlGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2008;28(12):1110-1115.

56. Pihl K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A, beta-hCG and ADAM12 in

prediction of small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn* 2008;28(12):1131--1135.

57. Pihl K, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Nguyen TH, Krebs L, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn* 2008;28(3):247-253.

58. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of a diverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22(9):778-782.

59. Marttala J, Peuhkurinen S, Laitinen P, Gissler M, Nieminen P, Ryyanen M. Low maternal PAPP-A is associated with small-for-gestational age newborns and stillbirths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(9):1226-1228.

60. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(6):529-535.

61. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):161-166.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Mariana Fernandes de Ornelas

E-Mail: mariana_f_ornelas@hotmail.com

RECEBIDO EM: 07/02/2018

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 01/06/2018