O papel dos biomarcadores na fisiopatologia e diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia

Ana Beatriz Dos Santos Conceição[1], Brena Sousa Reis[1], Victor Luis Santana De Jesus [1], Vitória Geovana Braga Dos Reis [1], Tiago Oliveira Ribeiro[2]

1 Acadêmicos da Faculdade Atenas, Valença, Bahia.
2 Docente da Faculdade Atenas, Valença, Bahia.

Resumo

A pré-eclâmpsia (PE) é uma complicação hipertensiva da gestação, caracterizada por hipertensão e disfunção multiorgânica, que resulta em significativa morbidade e mortalidade materna e fetal. A fisiopatologia da PE envolve isquemia placentária, o que leva a um desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e anti-angiogênicos. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PlGF) têm papéis fundamentais na angiogênese e remodelação vascular durante a gestação, e sua desregulação está diretamente associada ao desenvolvimento da PE. Níveis elevados de sFlt-1, uma forma solúvel do receptor do VEGF, e a diminuição dos níveis de PlGF são biomarcadores chave que contribuem para a disfunção endotelial observada na doença. Esses biomarcadores emergem como ferramentas diagnósticas valiosas para a detecção precoce e estratificação de risco da PE. Esta revisão discute o papel do VEGF, PlGF e outros biomarcadores relacionados na patogênese e no diagnóstico da PE, destacando seu potencial para aplicação clínica na predição da evolução e gravidade da doença.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem hipertensiva gestacional de origem multifatorial, caracterizada por manifestações predominantemente cardiovasculares, atribuíveis à inflamação sistêmica, disfunção endotelial e vasoconstrição generalizada. Esses mecanismos resultam em hipertensão arterial e hipoperfusão de múltiplos órgãos, incluindo rins, fígado, cérebro e sistema de coagulação, podendo levar a complicações materno-fetais graves (PHIPPS et al., 2019). A PE caracteriza-se pela presença de hipertensão arterial após a 20ª semana gestacional, frequentemente associada à proteinúria de início recente. Além disso, está relacionada a crescimento intrauterino restrito (CIUR), parto prematuro e óbito fetal ou neonatal.

Epidemiologicamente, a PE é uma das principais causas de morbimortalidade materna e fetal, sendo responsável por aproximadamente 10% a 15% das mortes maternas diretas (FEBRASGO, 2023). No Brasil, Guida et al. (2022) relatam a escassez de estudos populacionais sobre PE, mas apontam um aumento na freqüência da doença após 2010, possivelmente devido à introdução de métodos diagnósticos mais precoces e precisos. Na região Nordeste, Vieira et al. (2024) destacam que o Maranhão apresenta o maior índice de óbitos relacionados à PE e eclâmpsia, seguido pela Bahia, que responde por aproximadamente 20% dos casos. Esses dados evidenciam a necessidade de estratégias eficazes para prevenção e manejo da condição.

A placenta desempenha papel central na patogênese da PE, atuando como interface entre a circulação materno-fetal. Sua adequada aderência e remodelação das artérias espirais uterinas são essenciais para garantir suprimento de nutrientes ao feto (WARDINGER; AMBATI, 2022). Durante a gestação normal, o trofoblasto placentário invade o endométrio, promovendo remodelação vascular, processo conhecido como pseudovasculogênese, que se inicia no final do primeiro trimestre e se completa até a 20ª semana de gestação (MAYNARD et al., 2005). Na PE, a remodelação das artérias espirais é incompleta, resultando em vasos

de alta resistência e baixa capacitância, levando a hipoperfusão placentária (GERRETSEN et al., 1981; SILASI et al., 2010). Como consequência, a placenta torna-se isquêmica, promovendo a liberação de fatores angiogênicos e antiangiogênicos, como a tirosina quinase-1 solúvel do tipo fms (sFlt-1) e a endoglina solúvel (sEng), que exacerbam a disfunção endotelial materna (RYBAK-KRZYSZKOWSKA et al., 2023; STEINBERG, 2009).

O diagnóstico da PE é baseado na avaliação de biomarcadores plasmáticos e exames de imagem, como Doppler das artérias uterinas (FEBRASGO, 2019). A presença de proteinúria superior a 300 mg em 24 horas é um critério fundamental para o diagnóstico. Em casos sem proteinúria, a presença de manifestações clínicas, como cefaleia, turvação visual e dor abdominal, ou alterações laboratoriais, como plaquetopenia, elevação das enzimas hepáticas e disfunção renal, também podem confirmar o diagnóstico (FEBRASGO, 2019).

Estudos recentes indicam que fatores genéticos, metabólicos e angiogênicos desempenham papéis essenciais na gênese da PE, especialmente no remodelamento vascular e na regulação do equilíbrio angiogênico (PHIPPS et al., 2019). A hipóxia placentária promove um ambiente antiangiogênico, caracterizado por elevados níveis de sFlt-1 e baixos níveis de VEGF e PlGF, comprometendo a homeostase endotelial (RANA et al., 2019; STEINBERG et al., 2009). Em condições normais, a interação entre trofoblasto endovascular e células imunes deciduais, especialmente natural-killer, resulta na liberação de fatores mitógenos, como VEGF e PlGF, essenciais para a angiogênese placentária (DE JESUS et al., 2014).

Diante desse contexto, esta revisão tem como objetivo compilar informações sobre os biomarcadores envolvidos na fisiopatologia e no diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia, enfatizando seu papel na identificação de gestações de risco e na compreensão dos mecanismos subjacentes à doença.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, realizada com o objetivo de compilar e analisar as principais evidências sobre biomarcadores associados à fisiopatologia e ao diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia. A revisão seguiu um processo sistemático, abrangendo a identificação, seleção e análise crítica dos artigos.

A busca pelos estudos foi conduzida nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed). Para a formulação da estratégia de busca, foram utilizados os descritores "pré-eclâmpsia", "biomarcadores" e "diagnóstico", combinados por meio dos operadores booleanos AND, OR e NOT.

A seleção dos artigos ocorreu em três etapas: (1) triagem inicial baseada na análise dos títulos, (2) leitura dos resumos para verificar a aderência ao tema proposto e (3) leitura integral dos textos para avaliação da elegibilidade e inclusão na revisão. Foram estabelecidos como critérios de inclusão estudos publicados entre 2000 e 2024, disponíveis em acesso completo e redigidos em inglês ou português. Além disso, os artigos deveriam abordar aspectos relacionados à fisiopatogenia, biomarcadores e mecanismos envolvidos na pré-eclâmpsia, bem como sua evolução diagnóstica. Como critérios de exclusão, foram descartados estudos que não abordassem especificamente o papel dos biomarcadores na pré-eclâmpsia ou que estivessem fora do período de publicação estabelecido.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 22 artigos, dos quais 14 foram selecionados para compor a presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

VEGF

O VEGF consiste em uma glicoproteína envolvida tanto na angiogênese quanto na vasculogênese. Atua nas células endoteliais

ligando-se aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2 (Silasi et al., 2010). Na placenta humana, o VEGF é sintetizado principalmente por citotrofoblastos e células de Hofbauer no início do primeiro trimestre (Helmo et al., 2018).

Na gestação, é crucial para o desenvolvimento da placenta, garantindo a remodelação das artérias espirais uterinas e a adequada perfusão fetal (Carmeliet, 2000). Além disso, o VEGF atua na manutenção da função endotelial, prevenindo apoptose e regulando o tônus vascular (Ferrara et al., 2003). Na pré-eclâmpsia, ocorre um desequilíbrio entre fatores pró e antiangiogênicos. Estudos demonstram que há uma elevação dos níveis de sFlt-1, um receptor solúvel que se liga ao VEGF e ao fator de crescimento placentário (PlGF, Placental Growth Factor), reduzindo sua biodisponibilidade e comprometendo a sinalização angiogênica (Maynard et al., 2003; Redman & Sargent, 2005). Como consequência, ocorre disfunção endotelial, aumento da resistência vascular e comprometimento da perfusão placentária, contribuindo para hipertensão materna e restrição do crescimento fetal. Além disso, a diminuição do VEGF circulante está associada a disfunção endotelial generalizada, com aumento da permeabilidade vascular e dano a órgãos-alvo, como rins e fígado, justificando a proteinúria e os sinais clínicos da doença (Levine et al., 2004). As concentrações elevadas de VEGF livre são importantes para manter em repouso o endotélio, mesmo com o estresse inflamatório que envolve uma gestação (Helmo et al., 2018).

A relação sFlt-1/PlGF é atualmente um dos biomarcadores mais promissores na prática clínica para a predição e o acompanhamento da pré-eclâmpsia, sendo validado em diversos estudos multicêntricos. Uma relação elevada entre sFlt-1 e PlGF está associada a maior gravidade da doença, risco aumentado de parto prematuro e comprometimento placentário (Zeisler et al., 2016). Em estudo conduzido por Levine et al., (2004), foi observado que os níveis de VEGF diminuíram durante e dentro de cinco semanas antes do estabelecimento da pré-eclâmpsia, mas os níveis baixos não foram um preditor significativo de pré-eclâmpsia futura.

Além do uso como biomarcador, o VEGF e seus reguladores têm sido estudados como alvos terapêuticos na pré-eclâmpsia. Uma abordagem promissora envolve a remoção seletiva de sFlt-1 da circulação materna por meio de aférese específica, permitindo a restauração dos níveis de VEGF e PlGF e melhorando a função endotelial (Phipps e Thadhani et al., 2011).

PlGF

O PlGF é um membro da família VEGF, que tem função na neovascularização em adultos, contribui para a cicatrização de feridas por meio da angiogênese, além de promover crescimento de vasos colaterais e aumentar a atividade do VEGF (De Jesus et al., 2014) possui papel fundamental na vasculogênese e angiogênese ao longo do desenvolvimento embrionário, sendo detectada pela primeira vez no sinciciotrofoblasto (Helmo et al., 2018).

O PlGF é essencial para a angiogênese placentária e o adequado desenvolvimento dos vasos fetoplacentários (Torry et al., 2003). Durante a gestação normal, os níveis de PlGF aumentam progressivamente até o terceiro trimestre, refletindo uma placenta funcional e bem vascularizada (Stepan et al., 2007). Em gestantes com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, observa-se uma redução significativa nos níveis de PlGF, muitas vezes antes do aparecimento dos sintomas clínicos (Rana et al., 2012). Essa redução está diretamente relacionada à insuficiência placentária, que leva à liberação de fatores antiangiogênicos e ao desenvolvimento de disfunção endotelial sistêmica (Maynard et al., 2003). Dessa forma, a medição do PlGF pode auxiliar na identificação precoce de gestantes com maior risco de complicações hipertensivas.

A aplicação clínica do PlGF tem sido amplamente estudada em conjunto com outros marcadores, como o fator de crescimento placentário solúvel (sFlt-1). A razão sFlt-1/PlGF tem se mostrado particularmente útil na diferenciação entre

hipertensão gestacional transitória e pré-eclâmpsia, além de prever a progressão para formas mais graves da doença (Verlohren et al., 2010). Estudos prospectivos demonstram que uma razão elevada está associada a um maior risco de parto prematuro, restrição de crescimento fetal e outras complicações maternas (Zeisler et al., 2016). Essa abordagem combinada aumenta a acurácia diagnóstica e permite uma intervenção mais precoce e personalizada.

Além do diagnóstico, o PlGF também tem potencial para monitorar a resposta ao tratamento em gestantes com hipertensão. Em casos de pré-eclâmpsia, por exemplo, a normalização dos níveis de PlGF após intervenções terapêuticas pode indicar melhora na função placentária e redução do risco de complicações (Duhig et al., 2019). No entanto, são necessários mais estudos para estabelecer protocolos padronizados e definir valores de corte específicos para diferentes populações (Poon et al., 2020). A implementação do PlGF na prática clínica ainda enfrenta desafios, como a disponibilidade de testes acessíveis e a necessidade de validação em grandes coortes multicêntricas.

Outrossim, têm-se discutido a possibilidade da utilização do PlGF no tratamento da PE, porém, apesar de promissor, enfrenta desafios como a definição da dose ideal, o momento e a duração do tratamento. Sua capacidade de refletir a saúde placentária e prever complicações associadas à hipertensão gestacional o torna uma ferramenta valiosa para a medicina fetal e materna (Rana et al., 2019).

Atualmente, vários órgãos recomendam o uso de testes de biomarcadores angiogênicos para descartar a pré-eclâmpsia em mulheres que apresentam suspeita de PE. Estes órgãos incluem o NICE e a Sociedade Alemã de Ginecologia e Obstetrícia. Além disso, a Sociedade Europeia de Cardiologia, em suas diretrizes, sugerem o uso da razão sFlt-1/PlGF para descartar PE em mulheres com suspeita da doença. As diretrizes da Sociedade Ginecológica e Obstétrica Tcheca recomendam o uso de PlGF para triagem no primeiro trimestre de gestação e a razão sFlt-1/PlGF para diagnóstico de mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia. (Schlembach et al., 2019).

O estudo PROGNOSIS envolvendo 1273 mulheres com suspeita de PE sugeriu que a relação sFlt-1/PlGF no limiar de 38 pode tranquilizar sobre a ausência de PE naquele momento, e indicar baixa possibilidade de aparecimento na semana seguinte, com valor preditivo negativo de 99,3%. Já valores acima de 38, mas abaixo de 85 até 34 semanas ou abaixo de 110 após 34 semanas indicam maior risco de PE, porém, devido ao baixo valor preditivo positivo nessa situação (36,7%), o diagnóstico de PE não pode ser determinado exclusivamente pela razão. Porém, mesmo com valores baixos da relação sFlt-1/PlGF, diante de uma nova suspeita de PE, a equipe deve prosseguir com a investigação de PE por meio de exames de rotina (Hamdi et al., 2019).

Sflit-1

A tirosina quinase-1 solúvel semelhante a fms (sFLT-1) é uma proteína antiangiogênica que é produzida em grandes quantidades pela placenta pré-eclâmptica e é liberada na circulação materna. Esse biomarcador atua como um potente antagonista de VEGF e PlGF, ligando-se a essas moléculas na circulação e nos tecidos alvo, como o rim (Steinberg Esse antagonismo leva ao quadro de disfunção endotelial que produz a hipertensão e a proteinúria, características clínicas da PE.

A placenta parece ser a fonte de sFlt1 circulante durante a gravidez, uma vez que há uma queda drástica nas concentrações circulantes de sFlt1 após o parto.

Levine et al., (2004), por meio de um estudo caso-controle, chegaram à conclusão de que as concentrações de sFlt-1, que antes eram relatadas como aumentadas em mulheres com pré-eclâmpsia estabelecida começam a aumentar acentuadamente cerca de cinco semanas antes do início da doença clínica.

Maynard em suas pesquisas estudou o perfil genético do tecido placentário de mulheres com e sem pré-eclâmpsia onde

constatou que o mRNA do receptor sFlt-1 encontrava-se com expressão aumentada nas mulheres com pré-eclâmpsia. Logo, foi formulada a hipótese de que o sFlt-1 circulante em excesso secretado pela placenta levaria a disfunção endotelial, hipertensão e proteinúria ao antagonizar o VEGF e PIGF circulantes.5 Em sua pesquisa, demonstraram que os níveis séricos de sFlt-1 medidos pelo método ELISA em pacientes com pré-eclâmpsia era quase cinco vezes maior em pacientes com pré-eclâmpsia grave do que em gestantes normotensas. 5

Ainda usando o sistema ELISA, Maynard confirmou que tanto o VEGF livre quanto o PIGF livre diminuíram significativamente em pacientes com pré-eclâmpsia, sendo proporcional ao aumento de sFlt-1 nessas pacientes. Para comprovar a hipótese que o excesso de sFlt-1 em pacientes com pré-eclâmpsia causa disfunção endotelial e leva a um estado angiangiogênico, Maynard mediu a formação de tubo endotelial, verificando que no soro de pacientes normotensas há indução de células endoteliais a formar estruturas semelhantes a tubos porém, no soro daquelas com pré-eclâmpsia não houve a formação de tubos. Quando o sFlt-1 foi adicionado ao soro normotenso em concentrações semelhantes a de pacientes com pré-eclâmpsia, a formação de tubos não ocorreu. Quando VEGF e PIGF exógenos foram adicionados ao soro de pacientes com pré-eclâmpsia, a formação de tubos foi restaurada.5 Esses dados sugerem que a não formação de tubos endoteliais em pacientes com pré-eclâmpsia são devidos ao bloqueio de VEGF e PIGF por sFlt-1 endógeno.

A dosagem de sFlt-1 pode ser útil na diferenciação entre hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. A hipertensão gestacional simples, ao contrário da pré-eclâmpsia, não apresenta anormalidades significativas nos níveis de sFlt-1 ou PlGF, e seus efeitos são geralmente limitados ao aumento da pressão arterial sem envolvimento endotelial grave (Roberts & Escudero, 2012). Isso permite que os profissionais de saúde orientem o tratamento de forma mais eficaz e ajustada ao risco individual.

Além disso, a monitorização contínua de sFlt-1 em mulheres com hipertensão gestacional pode ajudar na identificação precoce de complicações, como a progressão para pré-eclâmpsia, e auxiliar na tomada de decisões sobre a necessidade de intervenções terapêuticas mais agressivas (Verlohren et al., 2017).

Acredita-se que as concentrações relativas mais altas de fatores antiangiogênicos desencadeiam lesão das células endoteliais vasculares, no fígado, rim e também na própria placenta, o que pode explicar as alterações laboratoriais que surgem no desenrolar da PE (Steinberg

Diretrizes recentes, como as da NICE (2022), recomendam o uso de biomarcadores como o sFlt-1 no manejo de distúrbios hipertensivos da gestação. A dosagem de sFlt-1, especialmente quando associada ao PlGF, tem sido incluída em protocolos clínicos para identificar mulheres em risco de pré-eclâmpsia, para estratificação de risco e decisão sobre tratamentos apropriados.

Considerando a relação de custo-efetividade e economia para a saúde, uma análise brasileira realizada por Figueira et al. revisou o efeito da introdução do teste de razão sFlt-1/PlGF no Brasil, tanto em estabelecimentos privados quanto em estabelecimentos de saúde públicos e mediu seu efeito em mulheres com 24 semanas até 36 semanas + 6 dias de gestação. Economias de custos foram feitas em ambos os cenários (R$ 185.06 e R$ 635,84 por paciente no serviço público e privado, respectivamente), principalmente devido a melhoria da precisão diagnóstica e da redução de hospitalizações desnecessárias (Schlembach et al., 2019).

Para Schrey - Petersen et al., (2017) a medição de marcadores angiogênicos também pode ser usada para diferenciação entre doença de início precoce e tardio. Mulheres com pré-eclâmpsia têm níveis de sFlt-1 mais elevados na pré-eclâmpsia de início precoce. O sFlt-1 sérico materno foi 43 vezes maior no início precoce versus três vezes maior na doença de início tardio em comparação com controles saudáveis.

Endoglina Solúvel (sEng)

A endoglina solúvel (sEng) é um fator antiangiogênico derivado da placenta,

presente em células endoteliais e trofoblastos, que atua como co-receptor da transforming growth factor-beta (TGF-β), uma glicoproteína transmembrana com função pró-angiogênica (Levine et al., 2006; Venkatesha et al., 2006). Em concentrações elevadas, a sEng inibe a via de sinalização do TGF-β, reduzindo a ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e comprometendo a vasodilatação (Bernabeu et al., 2010; Loorayesh et al., 2021). Dessa forma, a sEng pode alterar a permeabilidade vascular e contribuir para o desenvolvimento de hipertensão na gestação (Zhou et al., 2021).

Estudos demonstram que a sEng está regulada positivamente em placentas de mulheres com pré-eclâmpsia, sendo capaz de interromper a formação de tubos endoteliais in vitro e induzir permeabilidade vascular e hipertensão in vivo (Steinberg et al., 2009). Além disso, níveis elevados desse biomarcador amplificam a disfunção endotelial e estão associados a formas mais graves de pré-eclâmpsia, caracterizadas por alterações no fluxo diastólico placentário ao ultrassom e por isquemia placentária (Ives et al., 2020).

Uma meta-análise comparando a concentração de sEng (ng/mL) em gestantes normotensas e em mulheres com pré-eclâmpsia revelou níveis significativamente mais elevados desse biomarcador em pacientes com pré-eclâmpsia durante o segundo trimestre (MD: 5,554, $P < 0,001$) e o terceiro trimestre (MD: 31,006, $P < 0,001$). No primeiro trimestre, embora os níveis de sEng também tenham sido maiores nas mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia, a diferença não foi estatisticamente significativa (Krzyszkowska et al., 2023).

Dessa forma, tanto a ultrassonografia Doppler, que evidencia alterações no fluxo placentário, quanto a dosagem da sEng surgem como ferramentas promissoras para o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia, permitindo a identificação de gestantes de alto risco e possibilitando intervenções preventivas.

CONCLUSÃO

Dentre as complicações da gestação associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade materno-fetal, a pré-eclâmpsia se destaca como uma das principais. Nesse contexto, a identificação precoce da patologia é essencial para permitir a implementação de medidas preventivas e terapias assertivas que minimizem seus impactos adversos.

Os biomarcadores angiogênicos, como o fator de crescimento placentário (PlGF), o receptor solúvel da tirosina-quinase 1 (sFlt-1) e a endoglina solúvel (sEng), têm se mostrado ferramentas promissoras no diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia, possibilitando a detecção da patologia antes da manifestação dos sintomas clínicos. A relação sFlt-1/PlGF, em particular, demonstra um alto valor preditivo, aprimorando a triagem de gestantes de alto risco e contribuindo para um manejo mais seguro e eficaz da doença.

Apesar dos avanços, a implementação desses biomarcadores na prática clínica ainda enfrenta desafios, como a padronização dos métodos de dosagem, a definição de valores de corte específicos para diferentes populações e a necessidade de validação em estudos multicêntricos. Além disso, é fundamental reconhecer que a avaliação clínica da gestante, incluindo a análise do histórico obstétrico, a aferição da pressão arterial e a pesquisa de proteinúria, continua sendo indispensável para o diagnóstico e o manejo adequado da pré-eclâmpsia. Os biomarcadores devem, portanto, ser utilizados como ferramentas complementares, auxiliando na tomada de decisões médicas e na individualização do cuidado. Conclui-se, portanto, que o estudo dos biomarcadores angiogênicos representa um avanço significativo na compreensão da fisiopatologia da pré-eclâmpsia. A dosagem de VEGF, PlGF, sFlt-1 e sEng, individualmente ou em conjunto, auxilia na predição, no diagnóstico precoce, na avaliação da gravidade e no monitoramento da resposta terapêutica da doença. Com o contínuo aprimoramento dessas estratégias, espera-se que a incorporação desses biomarcadores na prática clínica contribua para a redução das complicações maternas e fetais, promovendo melhores desfechos perinatais e uma assistência obstétrica mais eficaz.

REFERÊNCIAS

BERNABEU, Carlos et al. TGF-β signaling in endothelial dysfunction. Cardiovascular Research, v. 86, n. 2, p. 194-202, 2010.

CARMELIET, Peter; COLLEN, Desire. Molecular basis of angiogenesis: role of VEGF and VE cadherin. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 902, n. 1, p. 249-264, 2000.

DE JESÚS, Guilherme R. et al. Fatores angiogênicos e antiangiogênicos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e seu uso na prática obstétrica atual. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, v. 13, n. 3, 2014.

DUHIG, K. E. et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. The Lancet, v. 393, n. 10183, p. 1807-1818, 2019.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Pré-eclâmpsia. Femina, v. 47, n. 5, p. 258-273, 2019. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/REVISTAZFEMINAZ-Z2019ZVOLZ47ZNZ5.pdf. Acesso em: 17 fev. 2025.

FERRARA, Napoleone; GERBER, Hans-Peter; LECOUTER, Jennifer. The biology of VEGF and its receptors. Nature medicine, v. 9, n. 6, p. 669-676, 2003.

GERRETSEN, G.; HUISJES, H. J.; ELEMA, J. D. Morphological changes of the spiral arteries in the placentae bed in relation to pre eclampsia and fetal growth retardation. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, v. 88, n. 9, p. 876-881, 1981.

GUIDA, J. P. de S.; ANDRADE, B. G. de; PISSINATTI, L. G. F.; RODRIGUES, B. F.; HARTMAN, C. A.; COSTA, M. L. Prevalência de pré-eclâmpsia no Brasil: uma revisão integrativa. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 44, n. 7, p. 686-691, jul. 2022.

HAMDI, Safouane M. et al. Prééclampsie: faut-il intégrer dans la pratique courante les biomarqueurs de dépistage et de pronostic?. La Presse Médicale, v. 48, n. 10, p. 1032-1036, 2019.

HELMO, Fernanda Rodrigues et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. Pathology-Research and Practice, v. 214, n. 1, p. 7-14, 2018.

IVE, Christopher W. et al. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, v. 76, n. 14, p. 1690-1702, 2020.

LEVINE, Richard J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. New England journal of medicine, v. 350, n. 7, p. 672-683, 2004.

LOORAYESH, H. et al. Role of soluble endoglin in endothelial dysfunction and preeclampsia. Placenta, v. 108, p. 1-9, 2021.

MAYNARD, Sharon E. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. The Journal of Clinical Investigation, v. 111, n. 5, p. 649-658, 2003.

NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. 25 jun. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng133. Acesso em: 17 fev. 2025.

PHIPPS, Elizabeth A.; THADHANI, Ravi; BENZING, Thomas; KARUMANCHI, S. Ananth. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nature Reviews Nephrology, v. 15, n. 6, p. 275-289, 2019.

POON, L. C., SHENNAN, A., HYETT, J. A., et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 145(S1), p. 1-33, 2020.

RANA, Sarosh et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. Circulation research, v. 124, n. 7, p. 1094-1112, 2019.

RANA, S., POWE, C. E., SALAHUDDIN, S., et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation, v. 125, n. 7, p. 911-919, 2012.

REDMAN, Christopher W.; SARGENT, Ian L. Latest advances in understanding preeclampsia. Science, v. 308, n. 5728, p. 1592-1594, 2005.

ROBERTS, J. M.; ESCUDERO, C. The placenta in preeclampsia. Acta Paediatrica, v. 101, n. 7, p. 700-704, 2012.

RYBAK-KRZYSZKOWSKA, Magda et al. From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia—A Comprehensive Literature Review. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 17, p. 13252, 2023.

SILASI, Michelle et al. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. Obstetrics and Gynecology Clinics, v. 37, n. 2, p. 239-253, 2010.

SCHREY-PETERSEN, Susanne; STEPAN, Holger. Anti-angiogenesis and Preeclampsia in 2016. Current hypertension reports, v. 19, p. 1-8, 2017.

STEINBERG, Guy; KHANKIN, Eliyahu V.; KARUMANCHI, S. Ananth. Angiogenic factors and preeclampsia. Thrombosis Research, v. 123, p. S93-S99, 2009.

SCHLEMBACH, Dietmar et al. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: a health economics review. Pregnancy hypertension, v. 17, p. 28-35, 2019.

STEPAN, H.; JANK, A.; VERLOHREN, S.; et al. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 29, n. 1, p. 15-19, 2007. DOI: 10.1002/uog.3997.

TORRY, D. S. et al. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. Journal of Clinical Investigation, v. 111, n. 7, p. 1053-1061, 2003. DOI: 10.1172/JCI17884.

VERLOHREN, S. et al. The role of angiogenic factors in the differential diagnosis of preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 219, n. 3, p. 219.e1-219.e12, 2017.

VERLOREN, S., GALINDO, A., SCHLEMBACH, D., et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Hypertension, v. 56, n. 5, p. 831-836, 2010.

VIEIRA, Thayza Araújo et al. Perfil epidemiológico dos óbitos maternos por eclampsia e pré-eclâmpsia no Nordeste Brasileiro. Ciências da Saúde, v. 29, n. 140, nov. 2024.

WANG, Yue; LI, Baoxuan; ZHAO, Yan. Inflammation in preeclampsia: genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies. Frontiers in immunology, v. 13, p. 883404, 2022.

WARDINGER, Jaimie E.; AMBATI, Shashikanth. Placental Insufficiency. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022.

ZEIHLER, Harald et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. New England Journal of Medicine, v. 374, n. 1, p. 13-22, 2016.

ZHOU, J., et al. Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of preeclampsia. Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 8, p. 62