

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

TAUANA CRISTINA DA SILVA

Avaliação da concentração sérica do fator de crescimento placentário (PIGF) nas gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática

Uberaba
2025

TAUANA CRISTINA DA SILVA

Avaliação da concentração sérica do fator de crescimento placentário (PIGF) nas gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Investigativa”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Reis Machado e Silva

Coorientadora: Dra. Fernanda Rodrigues Helmo

Uberaba
2025

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

S584a	<p>Silva, Tauana Cristina da Avaliação da concentração sérica do fator de crescimento placentário (PIGF) nas gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática / Tauana Cristina da Silva. – 2025. 73 p. : il., graf., tab.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2025 Orientadora: Profa. Dra. Juliana Reis Machado e Silva Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Rodrigues Helmo</p> <p>1. Pré-eclâmpsia. 2. fator de crescimento placentário. 3. Biomarcadores. I. Silva, Juliana Reis Machado e. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.</p> <p>CDU 618.3</p>
-------	---

TAUANA CRISTINA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DO FATOR DE CRESCIMENTO
PLACENTÁRIO (PLGF) NAS GESTANTES DIAGNOSTICADAS COM PRÉ-
ECLÂMPSIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Ciências da Saúde” (Linha de Pesquisa: Aspectos imunopatológicos, morfológicos, celulares e moleculares das doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestra.

Uberaba, 26 de fevereiro de 2025

Banca Examinadora:

Dra. Juliana Reis Machado e Silva – Orientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Rafael Obata Trevisan
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Camila Souza de Oliveira Guimarães
Universidade Federal de Lavras



Documento assinado eletronicamente por **JULIANA REIS MACHADO E SILVA**, **Professor do Magistério Superior**, em 28/02/2025, às 09:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Obata Trevisan**, **Usuário Externo**, em 05/03/2025, às 17:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Souza de Oliveira Guimarães**, **Usuário Externo**, em 07/03/2025, às 23:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1460799** e o código CRC **E0DB9755**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Juliana Reis Machado e Silva, por ter aceitado este projeto com entusiasmo e por não medir esforços para sua execução. Sou grata pela confiança que depositou em mim e pela valiosa contribuição ao meu crescimento profissional!

Também agradeço à minha coorientadora, Dra. Fernanda Rodrigues Helmo, cuja expertise e apoio foram fundamentais para a realização deste projeto. Sou grata por sua presença ao meu lado nos momentos mais desafiadores e por me ajudar a concluir esta importante etapa da minha trajetória.

Agradeço a todos os servidores da Patologia Geral, especialmente à servidora Roberta, cujas palavras de carinho e motivação foram um apoio constante ao longo dessa jornada.

Aos amigos que fiz durante o mestrado, Bruna, Ana Laura e Giovanna, sou grata por compartilharem comigo momentos de risos e angústias. Cada uma, à sua maneira, foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, Maria Lúcia e Sebastião. Sou eternamente grata pelo exemplo de vida, pelo apoio incondicional e por sempre priorizarem minha educação e formação. Esta conquista também é de vocês!

Ao meu namorado, Patrick, agradeço por estar ao meu lado em todos os momentos, pelo seu apoio constante, paciência e por trazer leveza aos dias difíceis. Seu cuidado e incentivo foram fundamentais para que eu não desistisse. Amo você!

Agradeço à minha cachorra, Ravena, por trazer alegria e momentos de descontração nos dias mais pesados, tornando minha jornada ainda mais especial.

Por fim, agradeço a Deus, pela vida, pelas oportunidades que se abriram diante de mim e pela força para superar cada obstáculo ao longo dessa caminhada.

"Minha experiência me diz que quase sempre podemos aproveitar as coisas se decidirmos firmemente que vamos."

Lucy Maud Montgomery

RESUMO

A pré-eclâmpsia é uma complicação hipertensiva da gestação responsável por acometer entre 2 a 8% das gestantes; sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e fetal. Sua etiologia é multifatorial e caracteriza-se pela presença de hipertensão arterial, proteinúria, trombocitopenia, prejuízo da função hepática, insuficiência renal, além de outras manifestações clínicas. O fator de crescimento placentário (PIGF) é essencial para a angiogênese placentária, e biomarcador no diagnóstico precoce e na avaliação de risco para pré-eclâmpsia. Diante disso, o objetivo desta pesquisa foi caracterizar o perfil clínico-epidemiológico das gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia, e avaliar a variação da concentração média de PIGF sérico com a progressão dos trimestres da gestação. Para alcançar os objetivos foi realizada uma revisão sistemática conforme as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pergunta de revisão foi elaborada por meio do acrônimo PECOS (População, Exposição, Comparador, Resultado e Estudo), conforme a seguir: “Em gestantes com pré-eclâmpsia, a efetividade do fator de crescimento placentário (PIGF) como biomarcador, é variável com os trimestres gestacionais?”. As bases de dados utilizadas foram o PubMed e Embase, utilizando as plataformas DeCS e MeSH para a seleção dos descritores. Foram incluídos estudos observacionais do tipo caso-controle que avaliaram a concentração de PIGF em gestantes com pré-eclâmpsia, sem restrições de idioma ou ano de publicação. Inicialmente foram identificados 246 estudos, que após eliminação das duplicatas e aplicação dos fatores de inclusão e exclusão, resultaram na inclusão de 19 artigos para análise. O período de 2001 a 2007 concentrou o maior número de publicações, oriundas principalmente dos Estados Unidos. A concentração de PIGF sérico nas gestantes entre os estudos incluídos foi de 238 pg/mL; sendo que os níveis séricos estavam abaixo do normal (12–99 pg/mL) em sete estudos avaliados. No primeiro (77 pg/mL) e terceiro (101 pg/mL) trimestres foram observadas as concentrações mais baixas do fator. O mesmo padrão foi observado na pré-eclâmpsia grave (129 pg/mL), de início precoce (69 pg/mL) e pré-termo (143 pg/mL). A pré-eclâmpsia foi mais prevalente entre mulheres não brancas, com menos de 35 anos, IMC elevado, nulíparas e primíparas. As concentrações de PIGF variaram conforme a gravidade e o tempo gestacional, sendo menores nos casos de início precoce e formas graves da doença. Diante disso, foi possível verificar que os níveis séricos do referido fator variam segundo a apresentação clínica da doença; as características maternas, como a presença de doenças pré-existentes (ex.:

hipertensão crônica, diabetes), histórico obstétrico e familiar (paridade, pré-eclâmpsia prévia e gestação múltipla), e as características sociodemográficas (idade materna avançada e etnia). Além disso, esses achados destacam a relevância e efetividade do PIGF como ferramenta para estratificação de risco da pré-eclâmpsia, especialmente quando combinado com variáveis clínicas e sociodemográficas, possibilitando intervenções mais direcionadas no cuidado pré-natal.

Palavras-chave: revisão sistemática; pré-eclâmpsia; fator de crescimento placentário; biomarcadores.

ABSTRACT

Preeclampsia is a hypertensive complication of pregnancy that affects between 2% and 8% of pregnant women and is one of the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Its etiology is multifactorial and is characterized by the presence of arterial hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, impaired liver function, renal insufficiency, and other clinical manifestations. Placental growth factor (PlGF) is essential for placental angiogenesis and serves as a biomarker for early diagnosis and risk assessment of preeclampsia. Given this, the objective of this research was to characterize the clinical-epidemiological profile of pregnant women diagnosed with preeclampsia and to evaluate the variation in the mean serum PlGF concentration with the progression of gestational trimesters. To achieve these objectives, a systematic review was conducted following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The review question was formulated using the PECOS acronym (Population, Exposure, Comparator, Outcome, and Study) as follows: "In pregnant women with preeclampsia, is the effectiveness of placental growth factor (PlGF) as a biomarker variable across gestational trimesters?" The databases used were PubMed and Embase, utilizing the DeCS and MeSH platforms for descriptor selection. Observational case-control studies evaluating PlGF concentrations in pregnant women with preeclampsia were included, with no language or publication year restrictions. Initially, 246 studies were identified; after duplicate removal and application of inclusion and exclusion criteria, 19 articles were included for analysis. The period from 2001 to 2007 had the highest number of publications, primarily from the United States. The mean serum PlGF concentration in the pregnant women included in the studies was 238 pg/mL, with serum levels below normal (12–99 pg/mL) in seven evaluated studies. The lowest PlGF concentrations were observed in the first (77 pg/mL) and third (101 pg/mL) trimesters. The same pattern was observed in severe preeclampsia (129 pg/mL), early-onset cases (69 pg/mL), and preterm cases (143 pg/mL). Preeclampsia was more prevalent among non-white women under 35 years old, with a high BMI, and among nulliparous and primiparous women. PlGF concentrations varied according to the severity and gestational period, being lower in early-onset and severe cases of the disease. Thus, it was possible to verify that serum levels of this factor vary according to the clinical presentation of the disease, maternal characteristics such as pre-existing conditions (e.g., chronic hypertension, diabetes), obstetric and family history (parity, previous preeclampsia, and multiple pregnancies), and sociodemographic characteristics (advanced

maternal age and ethnicity). Furthermore, these findings highlight the relevance and effectiveness of PIGF as a tool for risk stratification of preeclampsia, especially when combined with clinical and sociodemographic variables, enabling more targeted interventions in prenatal care.

Keywords: systematic review; preeclampsia; placental growth factor; biomarkers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Sumarização das etapas de seleção e do número de artigos excluídos e incluídos.....	39
Figura 2 -	Características gerais dos estudos incluídos.....	40
Figura 3 -	Características gerais das gestantes dos estudos incluídos.....	42
Figura 4 -	Características específicas das gestantes dos estudos incluídos.....	43
Figura 5 -	Concentração de PIGF sérico nas gestantes dos estudos incluídos.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Concentração média de PIGF sérico nas gestantes dos estudos incluídos segundo a gravidade e ao período de diagnóstico da pré-eclâmpsia.....	45
------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COX-2	Ciclooxigenase-2
EOPE:	Early-onset preeclampsia/Pré-eclâmpsia de início precoce
ERO:	Espécie reativa de oxigênio
Flt-1:	fms-like tyrosine kinase-1
Flk-1:	kinase insert domain
HELLP:	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet
IFN- γ :	Interferon gama
IL:	Interleucina
IMC:	Índice de massa corporal
LOPE:	Late-onset preeclampsia/Pré-eclâmpsia de início tardio
PlGF:	Fator de crescimento placentário
RCIU:	Restrição do crescimento intrauterino
sEng:	Endogлина solúvel
sFlt-1:	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
TNF- α :	Fator de necrose tumoral alfa
VEGF:	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا.....	14
1.2 CARACTERIZAÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا.....	14
1.2.1 Pré-eclâmpسيا.....	15
1.2.2 Pré-eclâmpسيا de início precoce e tardio.....	17
1.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS & FATORES DE RISCO.....	17
1.4 ETIOLOGIA & FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا.....	19
1.4.1 Invasão trofoblástica deficiente.....	19
1.4.2 Estresse oxidativo.....	21
1.4.3 Inflamação.....	22
1.4.4 Fatores angiogênicos e antiangiogênicos.....	23
1.5 FATOR DE CRESCIMENTO PLACENTÁRIO (PIGF).....	24
2 JUSTIFICATIVA.....	27
3 HIPÓTESE.....	28
4 OBJETIVOS.....	29
4.1 GERAL.....	29
4.2 ESPECÍFICO.....	29
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
6 ARTIGO.....	31
7 CONCLUSÕES.....	61
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO A: Estratégia de busca.....	67
ANEXO B: Artigos recuperados.....	68
ANEXO C: Qualidade metodológica.....	71
ANEXO D: Resultado da avaliação JBI.....	72
ANEXO D: Tabulação da qualidade metodológica.....	73

1. INTRODUÇÃO

1.1 PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا

No passado, acreditava-se que a pré-eclâmpسيا e a eclâmpسيا eram consequência da presença de “toxinas ou venenos” que, de forma endógena ou exógena, invadiam a circulação materna. Devido a este fato, pesquisadores empregaram o termo "toxemia da gravidez" para descrever a referida condição (BELL, 2010; ROBILLARD et al., 2017; EREZ et al., 2022). Contudo, com o avanço das pesquisas, tecnologias, e do conhecimento científico, observou-se que a pré-eclâmpسيا apresentava características clínicas específicas, como hipertensão arterial e proteinúria, permitindo na década 50 sua reclassificação como uma entidade separada das demais toxemias gestacionais (CHESLEY, 1985; ROBERTS, 2024).

A eclâmpسيا, cujo termo deriva do grego *eklampsis* (relâmpago, raio) em referência à súbita ocorrência de convulsões e que cessavam após o parto, é documentada na medicina há mais de 2000 anos; quando foi reconhecida pela primeira vez como um distúrbio convulsivo específico da gravidez (CHESLEY, 1974; 1985; EREZ et al., 2022). Aproximadamente na metade do século XIX, estudos sobre as consequências renais da eclâmpسيا e aliados à invenção do esfigmomanômetro, permitiu descrever semelhanças entre o edema observado nas gestantes com eclâmpسيا e as mulheres diagnosticadas com a doença de Bright (glomerulonefrite aguda), já que essas gestantes frequentemente apresentavam proteinúria antecedente às crises convulsivas; sendo esta condição prévia denominada de pré-eclâmpسيا (CHESLEY, 1985; ROBERTS; LAIN, 2002). Desta forma, entendeu-se que a pré-eclâmpسيا não era apenas a precursora das convulsões, mas sim uma síndrome multissistêmica caracterizada por diferentes manifestações (ROBERTS; REDMAN, 1993; ROBERTS, 2024).

1.2 CARACTERIZAÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A definição dos sinais, sintomas e dosagens de marcadores laboratoriais da pré-eclâmpسيا apresentou algumas variações ao longo do tempo e em diferentes partes do mundo. Nos últimos anos, as diretrizes publicadas pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* vem sendo adotada como modelo para a caracterização dos critérios clínicos e diagnósticos das síndromes hipertensivas da gestação (ROBERTS, 2024).

1.2.1 Pré-eclâmpsia

Segundo a ACOG, a pré-eclâmpsia é definida como um distúrbio hipertensivo que geralmente se manifesta após a 20ª semana de gestação, sendo mais comum próximo ao termo (ACOG, 2013). O diagnóstico clínico é confirmado quando a pressão arterial sistólica (PAS) é ≥ 140 mmHg e a pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg em pelo menos duas aferições separadas por no mínimo quatro horas. Quando o valor de pressão arterial corresponde a PAS ≥ 160 mmHg e PAD ≥ 110 mmHg há um quadro grave de hipertensão, e duas aferições devem ser realizadas de maneira consecutiva, com um intervalo mínimo de 15 minutos entre elas, para a confirmação da síndrome. Adicionalmente, a presença de proteinúria (≥ 300 mg em 24 horas ou leitura da fita reagente de 2+) e a razão proteína/creatinina de $> 0,3$ mg/dL, também são observadas no diagnóstico (ACOG, 2013; WOJTOWICZ et al., 2019; MAGEE et al., 2022).

Em cerca de 30% dos casos a proteinúria é ausente; sendo o diagnóstico realizado a partir de sinais e sintomas de gravidade. Estes incluem trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/mL), prejuízo da função hepática (níveis séricos da transaminase oxalacética e pirúvica duas vezes maior), insuficiência renal (concentração de creatinina sérica acima de 1,1 mg/dL ou concentração duas vezes maior na ausência de outra doença renal), dor epigástrica persistente e severa no quadrante superior direito sem causa prévia, edema pulmonar, alterações neurológicas, distúrbios visuais, cefaléia intensa resistente ao tratamento com paracetamol (ACOG, 2020), e disfunções uteroplacentárias que se manifestam como a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) (WOJTOWICZ et al., 2019). Como uma complicação gestacional grave, a eclâmpsia é caracterizada por convulsões tônico-clônicas, focais ou multifocais de início repentino na ausência de outras condições causais. É precedida por sinais premonitórios de irritação cerebral em quase 84% dos casos, como cefaleia intensa e persistente localizada na região occipital e/ou frontal, visão turva, fotofobia e alterações no estado mental (WOJTOWICZ et al., 2019; ACOG, 2020).

É importante ressaltar que a ideia de uma progressão linear da pré-eclâmpsia para eclâmpsia não é precisa; uma vez que esta última também pode ocorrer de forma súbita, sem sintomas prévios (WOJTOWICZ et al., 2019; ACOG, 2020), ou seja, na ausência de hipertensão arterial e proteinúria, o que reforça a necessidade de uma vigilância clínica cuidadosa durante todo o período gestacional (ACOG, 2020).

Além das características clínicas gerais mencionadas, foram identificados outros critérios clínicos que ampliam a compreensão das diferentes manifestações da pré-eclâmpsia e

que auxiliam na estratificação dos casos (DIMITRIADIS et al., 2023). Um destes critérios é a idade gestacional, reconhecida como a variável mais significativa na predição de desfechos maternos e fetais. Com base nesta variável, a pré-eclâmpsia pode ser classificada como pré-eclâmpsia de início precoce (*Early-onset preeclampsia, EOPE*) que requer o parto antes de 34 semanas; e pré-eclâmpsia de início tardio (*Late-onset preeclampsia, LOPE*), com parto após 34 semanas de gestação (ANEMAN et al., 2020). Todavia, Roberts et al. (2021) argumenta que o termo mais adequado para descrever a condição seria parto precoce ou tardio, uma vez que o início da doença raramente é conhecido (ROBERTS et al., 2021).

A pré-eclâmpsia também pode ser classificada em pré-eclâmpsia pré-termo, na qual o parto ocorre antes da 37^a semana; e pré-eclâmpsia a termo, cujo parto ocorre a partir da 37^a semana de gestação. Segundo a literatura, essa distinção possui implicações clínicas relevantes especialmente no monitoramento contínuo e manejo nos casos com risco de progressão grave, uma vez que na ausência de sinais de gravidade o ponto de corte em 37 semanas é utilizado para determinar a indicação de indução do parto conforme as recomendações do ACOG (ACOG, 2020; ROBERTS, 2024). Salienta-se que a classificação tradicional em pré-eclâmpsia leve ou grave tem sido progressivamente abandonada, visto que toda gestante com pré-eclâmpsia apresenta risco de deterioração rápida e grave da doença. Entretanto, muitos pesquisadores ainda se utilizam da referida terminologia para o aprofundamento do conhecimento acerca dos biomarcadores, bem como sua relação com a progressão e gravidade do quadro (MAGEE et al., 2022; DIMITRIADIS et al., 2023).

Na pré-eclâmpsia, as repercussões maternas e fetais tornam-se extremamente graves com a progressão da gestação. Entre as complicações fetais destacam-se a restrição do crescimento intrauterino, redução do peso fetal, prematuridade, óbito fetal; já no contexto materno ocorrem alterações das funções hepática e renal, caracterizada por hemólise, aumento da concentração plasmática da enzima lactato desidrogenase, aumento da concentração das enzimas hepáticas e trombocitopenia, cuja condição é denominada síndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet*) (SILASI et al., 2010); favorecendo intensa resposta inflamatória, lesão endotelial, resistência vascular generalizada, coagulação intravascular disseminada, infarto hepático, acidente vascular encefálico, descolamento prematuro de placenta, oligúria e, em casos extremos, o óbito materno (ACOG, 2013; 2020).

1.2.2 Pré-eclâmpsia de início precoce e tardio

Como mencionado anteriormente, a pré-eclâmpsia de início precoce é definida pela necessidade de parto antes das 34 semanas de gestação, enquanto a pré-eclâmpsia de início tardio se caracteriza pelo parto após esse período (WOJTOWICZ et al., 2019). Embora essa classificação seja baseada no momento do parto, estudos indicam que os mecanismos subjacentes e os desfechos maternos e fetais diferem significativamente entre esses dois tipos, sendo que a pré-eclâmpsia de início precoce está associada a um risco substancialmente maior de complicações graves (ANEMAN et al., 2020).

Na pré-eclâmpsia de início precoce, acredita-se que o processo fisiopatológico esteja relacionado ao remodelamento insuficiente das artérias espiraladas uterinas, comprometendo a perfusão materno-fetal (CHAEMSAITHONG;SAHOTA; POON, 2022). A alteração na placentação resulta em uma sequência de eventos, incluindo a inflamação sistêmica, disfunção vascular (ANEMAN et al., 2020) e a restrição do crescimento intrauterino (CHAEMSAITHONG;SAHOTA; POON, 2022). Já na pré-eclâmpsia de início tardio, principal fator desencadeante parece ser a perfusão placentária disfuncional e a adaptação inadequada do sistema cardiovascular materno (ex.: hipertrofia ventricular, sinais de enchimento excessivo sem sobrecarga de pressão) resultando em quadros de hipóxia intrauterina, restrição do crescimento intrauterino tardio e maior incidência de natimortos (YAGEL et al., 2023). Possivelmente, o estresse do sincitiotrofoblasto ocorre devido ao limite ultrapassado da capacidade funcional do útero, provocando a senescência placentária e má perfusão uteroplacentária (ANEMAN et al., 2020).

Apesar das subdivisões, a classificação da pré-eclâmpsia com base no momento do diagnóstico pode ser imprecisa. Um estudo recente demonstrou que a categorização da síndrome apenas pelo momento do parto pode subestimar a incidência de pré-eclâmpsia de início precoce em até 20% (DIMITRIADIS et al., 2023). Todavia, Roberts et al. (2021) sugerem que a terminologia mais apropriada para descrever a condição seria "parto precoce" ou "parto tardio", uma vez que o momento exato do início da doença raramente pode ser determinado.

1.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS & FATORES DE RISCO

A pré-eclâmpsia é uma desordem hipertensiva apontada como uma das principais causas de mortalidade materna e perinatal no mundo. Estima-se que a incidência dessas condições varie entre 2% a 8% das gestações (TARDIF et al., 2018), sendo responsáveis por

mais de 70.000 óbitos maternos e 500.000 óbitos fetais ao ano (ACOG, 2020; CHAEMSAITHONG; SAHOTA; POON, 2022; ROBERTS, 2024). Evidências recentes indicam que a mortalidade associada a essa complicação é particularmente elevada em países em desenvolvimento da América Latina e na África, podendo alcançar 26% em gestantes latino-americanas e caribenhas (ACOG, 2020). Em contrapartida, a população africana e asiática parece apresentar um perfil de risco mais baixo, cerca de 9% (ACOG, 2020; KARRAR; MARTINGANO; HONG, 2024) para a incidência desta doença.

No Brasil, a prevalência da pré-eclâmpsia é de aproximadamente 2%, enquanto a da eclâmpsia ocorre em cerca de 1% das gestações com variações regionais significativas. Nas regiões mais desenvolvidas (Sudeste e Sul) a incidência da eclâmpsia é de 0,2%, com uma taxa de mortalidade associada de 0,8%. Por outro lado, nas demais regiões (Norte, Nordeste e Centro-oeste) a prevalência aumenta para 8% acompanhada de uma taxa de mortalidade de 22% (GIORDANO et al., 2014; RAMOS; SASS; COSTA, 2017) e maior incidência de morbidades maternas graves (GIORDANO et al., 2014). Além disso, está associada ao óbito de três gestantes/dia, acometendo quase 17% das gestantes (ANTUNES et al., 2017). Segundo dados recentes do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), as maiores taxas de mortalidade estão concentradas nas regiões Nordeste e Sudeste (BRASIL, 2024).

Deste modo, a identificação dos fatores de risco auxilia em ações preventivas contra a manifestação de formas graves da doença. Dentre os fatores de risco, destacam-se a nuliparidade, idade materna avançada, pré-eclâmpsia prévia, gestação múltipla, obesidade, PAD > 80 mmHg, histórico familiar de pré-eclâmpsia, outras condições maternas pré-existent, como hipertensão crônica, diabetes mellitus, síndrome do anticorpo antifosfolípide, trombofilia, doenças autoimunes (ex.: lúpus eritematoso sistêmico), doença renal, infertilidade, idade superior a 35 anos para a primeira gestação, mola hidatiforme, infecção do trato urinário (BARROSO et al., 2021); além de disbiose intestinal e fatores imunológicos (JUNG et al., 2022).

Outros fatores incluem a primiparidade em mulheres jovens, a qual é relacionada à intolerância do sistema imune materno a aloantígenos paternos presentes no fluido seminal e esperma; hereditariedade, representada pela existência de variações gênicas na cadeia de colágeno- $\alpha 1$; incompatibilidade materno-fetal; mutações no fator V de Leiden, no antígeno leucocitário humano, e nas enzimas óxido nítrico sintase endotelial e enzima conversora da angiotensina (CHAIWORAPONGSA et al., 2014). Roberts et al. (2024) também cita a gravidez com novo parceiro, grande intervalo de tempo entre gestações, ausência de abortos

anteriores, uso de tecnologia de reprodução assistida e contracepção de barreira (ROBERTS, 2024).

1.4 ETIOLOGIA & FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A literatura aponta a placenta como o principal determinante no desenvolvimento da síndrome, uma vez que a maioria dos sinais e sintomas dessa desordem se resolve após 48 horas da dequitação do órgão; e a pré-eclâmpسيا desenvolve-se na presença de mola-hidatiforme, assim como, na permanência de resquícios placentários no útero materno (SILASI et al., 2010).

A etiologia da pré-eclâmpسيا é complexa e ainda não está totalmente elucidada; embora seja aceito que a doença possui um perfil multifatorial resultante da interação de diversos processos patológicos e que culmina em disfunção vascular sistêmica e inflamação generalizada. Atualmente, o mecanismo mais amplamente aceito para a fisiopatologia da pré-eclâmpسيا, envolve a isquemia uteroplacentária que decorre de falha na remodelação das artérias espiraladas durante o desenvolvimento placentário. Essa remodelação inadequada resulta em vasos de menor calibre, com retenção da camada muscular e maior suscetibilidade a agentes vasoconstritores, comprometendo a perfusão placentária (JUNG et al., 2022).

Logo, a invasão trofoblástica anormal compromete a perfusão placentária, desencadeando quadro de isquemia e hipóxia feto-placentária. Como consequência da hipoperfusão placentária há aumento do estresse oxidativo, balanço angiogênico inadequado e inflamação sistêmica (GUERBY et al., 2021; KARRAR; MARTINGANO; HONG, 2024).

1.4.1 Invasão trofoblástica deficiente

A placenta é um órgão transitório e crucial durante a gestação, composto por uma intrincada rede vascular e um cordão umbilical. Seu desenvolvimento, maturação e funções são dependentes de uma eficiente vasculogênese (a formação de novos vasos sanguíneos *de novo*), angiogênese (a formação de novos vasos sanguíneos a partir de outros pré-existentes) e invasão do citotrofoblasto (células da camada externa do blastocisto) para o remodelamento das artérias espiraladas e estabelecimento de eficiente circulação uteroplacentária-fetal (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012).

É responsável por realizar funções essenciais, como troca de nutrientes e gases entre a mãe e o feto, garantindo o suporte necessário para o desenvolvimento saudável da gravidez. A formação da placenta resulta da rápida proliferação do trofoblasto, concomitante ao

desenvolvimento do saco coriônico e das vilosidades coriônicas. Na terceira semana de gestação, os arranjos anatômicos necessários para a troca já estão bem estabelecidos, enquanto que a complexa rede vascular é formada até o final da quarta semana, facilitando as trocas materno-embriônicas (BACENKOVA et al., 2022). Além de suas funções de troca, a placenta também atua como órgão endócrino, produzindo hormônios (ex.: estrogênio, progesterona e gonadotrofina coriônica humana); e síntese de proteínas que desempenham papel crucial nas adaptações fisiológicas e metabólicas durante a gravidez (TURCO; MOFFETT, 2019; BACENKOVA et al., 2022).

A invasão do trofoblasto no útero marca o início da implantação do blastocisto e a remodelação das artérias espirais uterinas, processos essenciais para o estabelecimento de uma placenta funcional. As células-tronco do trofoblasto dão origem a dois tipos celulares principais: o citotrofoblasto mononuclear e o sinciciotrofoblasto multinuclear. O citotrofoblasto possui a capacidade de se proliferar e diferenciar em trofoblastos extravilosos; e se fundir para formar o sinciciotrofoblasto responsável por desempenhar papel crucial na manutenção da interface materno-fetal. A diferenciação do citotrofoblasto e sua fusão em sinciciotrofoblasto são processos fundamentais para o desenvolvimento adequado da placenta e para a regulação do crescimento fetal. Os diferentes subtipos de trofoblastos [ex.: citotrofoblasto viloso, sinciciotrofoblasto, trofoblasto extraviloso (endovascular e intersticial)] apresentam variações em suas capacidades proliferativas, com o citotrofoblasto sendo altamente proliferativo, enquanto o sinciciotrofoblasto apresenta capacidade limitada de proliferação (TURCO; MOFFETT, 2019; BACENKOVA et al., 2022).

Em condições normais, o trofoblasto extraviloso induz a remodelação das artérias espiraladas uterinas por meio de uma remodelação expansiva regulada por integrinas, caderinas, fibronectina, metaloproteinases e inibidores teciduais de metaloproteinases (ADU-GYAMFI; DING; WANG, 2020), ocasionando perda da lâmina elástica e de grande parte do músculo liso das artérias, que são substituídas por células endoteliais; modificando seu fenótipo epitelial para endotelial. Dessa forma, os vasos que apresentavam alta resistência vascular, menor calibre e fluxo sanguíneo, são transformados em vasos de maior diâmetro, com menor resistência vascular e alto fluxo sanguíneo, favorecendo a adequada perfusão sanguínea para o espaço intervilloso durante o desenvolvimento intrauterino. Estima-se que o remodelamento esteja finalizado até a 20ª semana de gestação; sendo este processo denominado de pseudovaculogênese (CERDEIRA; KARUMANCHI, 2012; MELILLO et al., 2023).

Na pré-eclâmpsia, por sua vez, ocorre uma falha no remodelamento das artérias espiraladas devido a uma invasão superficial ou ausente das células citotrofoblasticas que não adquirem o fenótipo endotelial e são incapazes de promover o remodelamento. Deste modo, os vasos mantêm a linhagem de células endoteliais genuínas e a camada muscular, proporcionando alta resistência à parede vascular. Consequentemente, a hipóxia/isquemia resultante aumenta a expressão anormal de moléculas de adesão de células epiteliais, e a apoptose do citotrofoblasto resulta em uma invasão limitada das artérias espirais, levando à isquemia placentária (QU; KHALIL, 2020). A apoptose das células trofoblásticas e a insuficiente invasão do trofoblasto reduzem tanto a remodelação quanto o diâmetro das artérias espiraladas. Além disso, a manutenção do músculo liso das artérias espiraladas aumenta a contratilidade e a vasoconstrição, diminuindo o fluxo sanguíneo e a perfusão uteroplacentária (SHAH; KHALIL, 2015).

Por fim, esta perfusão placentária disfuncional culmina em áreas de infarto isquêmico, depósito de lipídios na parede do vaso, arteríolas esclerosadas, reduzido fluxo uteroplacentário, aumento da resistência vascular uterina, fluxo sanguíneo turbilhonado, agregação plaquetária, estresse oxidativo e intensa ativação da resposta inflamatória materna, devido à liberação de fatores inflamatórios (STAFF et al., 2022).

1.4.2 Estresse oxidativo

A gravidez, por si só, desencadeia um estado de estresse oxidativo devido ao aumento do metabolismo materno e da atividade metabólica placentária. Durante esse período, há maior produção placentária de espécies reativas de oxigênio (EROs) (ex. peroxidonitrito, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila) que normalmente é contrabalançado por antioxidantes (ex. superperóxido dismutase, glutathione, vitamina C) (BARROSO et al., 2021; GUERBY et al., 2021). Todavia, a invasão trofoblástica prejudicada, associada à redução da perfusão placentária, desencadeia sucessivas ondas de hipóxia/reoxigenação que estimulam a síntese de EROs na câmara intervillosa (GUERBY et al., 2021).

Deste modo, na pré-eclâmpsia a hipóxia placentária aumenta os níveis circulantes de EROs, e os níveis de antioxidantes podem não ser suficientes para neutralizar essa produção excessiva, favorecendo o aumento do estresse oxidativo, da inflamação e da apoptose do sinciciotrofoblasto (GUERBY et al., 2021; DEER et al., 2023). A hipóxia exacerbada estimula a cadeia respiratória mitocondrial e ativa enzimas que produzem EROs, incluindo NADPH oxidase e xantina oxidase. Evidências mostram que a ativação de monócitos e

neutrófilos resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, fatores antiangiogênicos e micropartículas, que também estimulam a produção de EROs. Todos esses eventos contribuem para o aumento do estresse oxidativo placentário, característico da pré-eclâmpsia (SANCHEZ-ARANGUREN et al., 2014; GUERBY et al., 2021).

A literatura aponta que neutrófilos isolados de mulheres diagnosticadas com pré-eclâmpsia sintetizam EROs, especificamente o superóxido, que pode inibir a produção de óxido nítrico (SHAH; KHALIL, 2015). A menor síntese de óxido nítrico, um mediador essencial na homeostase vascular e um potente vasodilatador (SANCHEZ-ARANGUREN et al., 2014); a redução da expressão de enzimas antioxidantes, como heme oxigenase-1, heme oxigenase-2, superóxido dismutase de cobre/zinco, glutathiona peroxidase e da catalase, não conseguem equilibrar a produção aumentada de EROs; exacerbando o estresse oxidativo e agravando o quadro clínico da pré-eclâmpsia (GUERBY et al., 2021). Assim, observa-se intensa ativação do fator nuclear- κ B responsável pelo aumento da apoptose placentária, presença de micropartículas na circulação materna e a exacerbada síntese de mediadores pró-inflamatórios (ex.: *TNF- α* , *IL-1*, *COX-2*); além de estresse do retículo endoplasmático (BURTON; YUNG, 2011), peroxidação de lipídeos; intensa lesão e disfunção endotelial (CHAIWORAPONGSA et al., 2014).

1.4.3 Inflamação

Na camada decidual da placenta, nota-se a presença de grande número de células do sistema imune incluindo células T auxiliares, células *natural killer*, células dendríticas e macrófagos, essenciais para o processo de implantação do embrião e o desenvolvimento placentário. Estas células são as responsáveis pela produção de fatores de crescimento e citocinas, tais como o fator de crescimento placentário (PIGF), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de necrose tumoral alfa (*TNF- α*), e as interleucinas- 1β (*IL-1 β*), *IL-6* e *IL-8*, todas fundamentais para a placentação e a neovascularização (BOELDT; BIRD, 2017).

É importante salientar que as células T ativadas podem ser polarizadas em diferentes perfis, de acordo com o tipo de resposta imune aos sinais de ativação recebidos. Essa polarização resulta na ativação de perfil pró-inflamatório como Th1 e Th17, ou anti-inflamatório/modulador como Treg e Th2. As células de perfil Th1 (ex.: TCD4, TCD8) e seus mediadores (ex.: *IL-2*, *TNF- α* e *IFN- γ*) são essenciais na imunidade mediada por células, enquanto as células de perfil Th2 e seus mediadores (ex.: *IL-4*, *IL-5* e *IL-13*) desempenham

função importante na imunidade humoral, controlando a produção de anticorpos (DASINGER;ABAIS-BATTAD; MATTSON, 2020).

A etiopatogênese da pré-eclâmpsia também envolve uma interação complexa entre células do sistema imunológico e a placenta. Para a remodelação adequada das artérias espiraladas uterinas é necessária regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias, garantindo a tolerância materno-fetal. Entretanto, nas gestações afetadas pela pré-eclâmpsia, observa-se um aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias, como *TNF- α* , *IL-6* e *IL-17*, em contraste a gestações sem alterações. Esse desbalanço resulta em um ambiente pró-inflamatório que compromete a função placentária e a saúde materna (BOELDT; BIRD, 2017).

Pesquisas apontam que o *TNF- α* e a *IL-6* desempenham importante papel na disfunção endotelial; uma vez que favorecem a redução dos níveis de óxido nítrico e estimulam a síntese de endotelinas, um peptídeo vasoconstritor responsável pelo controle da resistência vascular e síntese de fatores angiogênicos (BOELDT; BIRD, 2017). Além disso, a redução da síntese de citocinas anti-inflamatórias contribui para a manutenção de uma inflamação crônica periférica e placentária, aumentando ainda mais as complicações durante a gestação (HARMON et al., 2016). Este estado inflamatório compromete não só a perfusão placentária, mas também pode resultar em complicações sistêmicas maternas significativas, ocasionando a coagulação intravascular disseminada e abortos espontâneos.

1.4.4 Fatores angiogênicos e antiangiogênicos

O desequilíbrio na expressão de fatores angiogênicos é destacado como um dos principais mecanismos na etiopatogênese da pré-eclâmpsia. Os fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF) e de crescimento placentário (PlGF), sintetizados pelo citotrofoblasto, células de Hofbauer e sinciciotrofoblasto, são responsáveis por modular a proliferação, diferenciação e invasão do citotrofoblasto através do receptor Flt-1 (*fms-like tyrosine kinase-1*), o qual é expresso principalmente no citotrofoblasto. A forma solúvel do Flt-1 (sFlt-1) desempenha propriedades antiangiogênicas, uma vez que ao ligar-se ao VEGF e PlGF impede suas interações com os receptores Flt-1 e Flk-1 (*kinase insert domain*) (MUNDIM et al., 2016).

A endoglina, proteína ligada à membrana que atua como um co receptor na estrutura do receptor de TGF- β I/II para o *TGF- β 1* e *TGF- β 3*, é expressa no sinciciotrofoblasto e induz a

migração e a proliferação celular. É semelhante ao Flt-1, apresenta também isoforma solúvel (sEng) que desempenha propriedades antiangiogênicas (JARDIM et al., 2015).

Na pré-eclâmpsia a maior expressão de sFlt-1 pela placenta favorece a menor concentração de VEGF e PlGF, uma vez que o sFlt-1 liga-se a ambos fatores na circulação e impede a interação com os receptores endógenos localizados no endotélio vascular. Os níveis séricos da sEng também se encontram aumentados; e por competir com o receptor endógeno do *TGF-β*, observa-se um prejuízo na vasculogênese e angiogênese placentária de gestantes com pré-eclâmpsia (PRATT et al., 2015; SIRCAR;THADHANI; KARUMANCHI, 2015). Devido a intensa disfunção endotelial, tanto o sFlt-1 quanto a sEng podem ser detectados no início do primeiro trimestre de gestação na circulação materna, antecedendo os primeiros sinais clínicos da desordem (MAYNARD; KARUMANCHI, 2011).

1.5 FATOR DE CRESCIMENTO PLACENTÁRIO (PlGF)

O PlGF é um membro da família do VEGF e é expresso predominantemente na placenta, com expressão mais baixa em outros tecidos (CHAU;HENNESSY; MAKRIS, 2017). Possui atividade pró-angiogênica e pró-inflamatória, estimulando a proliferação de células endoteliais, e a vasodilatação dos vasos sanguíneos uterinos; sendo essencial para a vasculogênese e angiogênese placentária (MUNDIM et al., 2016).

Trata-se de um homodímero glicosilado que possui quatro isoformas, sendo o PlGF-1 e PlGF-3 as isoformas solúveis; enquanto que o PlGF-2 e o PlGF-4 possuem domínios de ligação com a heparina. As isoformas PlGF-1 e PlGF-2 são as mais predominantes durante a gestação, com secreção altamente correlacionada e possíveis mecanismos regulatórios comuns (CHAU;HENNESSY; MAKRIS, 2017).

Segundo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, a dosagem sérica do PlGF associada à avaliação clínica, auxilia na predição e prevenção de pré-eclâmpsia em mulheres entre 20 e 34 semanas de gestação e que apresentam risco de desenvolvimento da síndrome (NICE, 2022; PATEL; YULIA, 2022). Os valores de referência estabelecidos pelo referido instituto indicam que concentrações de PlGF inferiores a 12 pg/mL são altamente anormais, sugerindo disfunção placentária grave e risco elevado de prematuridade. Valores entre 12 pg/mL e 100 pg/mL também são considerados anormais, indicando possível disfunção placentária e risco aumentado de parto prematuro. Já as concentrações ≥ 100 pg/mL são classificadas como normais, sugerindo ausência ou redução significativa da disfunção placentária, com baixa probabilidade de prematuridade (NICE,

2022; PATEL; YULIA, 2022). No entanto, a literatura aponta que os valores normais de PIGF variam conforme a idade gestacional (CHAU;HENNESSY; MAKRIS, 2017).

A gestação normal a concentração plasmática de PIGF, baixa no início do primeiro trimestre, aumenta a partir da 11^a e 12^a semanas, atingindo um pico na 30^a semana, e reduzindo novamente a concentração até o parto (CHAU;HENNESSY; MAKRIS, 2017). Segundo a literatura, a concentração de PIGF varia de 16 pg/mL (10-14 semanas) (WATAGANARA et al., 2017), 76 pg/mL (20-24 semanas) a 139 pg/mL (29-31 semanas) até a 30^a semana; com concentração média de 23 pg/mL (37-40 semanas) a termo (SAFFER et al., 2013; CHAU;HENNESSY; MAKRIS, 2017).

Na pré-eclâmpsia de início precoce observa-se níveis diminuídos de PIGF, enquanto outros fatores antiangiogênicos tendem a aumentar próximo ao parto (ex.: sFlt-1 e sEng) (NUNES et al., 2021); sendo que naquela com grave repercussão a concentração de PIGF reduz de forma precoce desde o primeiro trimestre devido à menor síntese placentária e a maior ligação do fator com o sFlt-1 (CHAU;HENNESSY; MAKRIS, 2017; CRISTODORO et al., 2024).

Na pré-eclâmpsia pré-termo também é acompanhada por aumento nos níveis séricos de sFlt-1 e sEng, e redução dos níveis de PIGF (NUNES et al., 2021). Pesquisa aponta que a concentração sérica de PIGF na pré-eclâmpsia pré-termo foi significativamente menor tanto no segundo (60 pg/mL), quanto no início do terceiro (47 pg/mL) trimestre; enquanto que na pré-eclâmpsia a termo a concentração do fator alcançou 307 e 287 pg/mL no mesmo período, ou seja, quase 5 e 6 vezes maior (MÜLLER et al., 2019). Padrão semelhante é observado no primeiro trimestre (25 pg/mL) na pré-eclâmpsia pré-termo (MYERS et al., 2013), indicando alteração na placentação; já níveis superiores a 100 pg/mL podem indicar ausência de disfunção placentária (CRISTODORO et al., 2024).

Assim, a redução da síntese de PIGF nos tipos de pré-eclâmpsia em relação às gestações sem alteração é reconhecido. Entretanto, estudos apontam não haver diferença significativa na concentração sérica de PIGF na doença de início precoce e tardio, seja no segundo ou no terceiro trimestre de gestação. Além disso, as concentrações de PIGF mostram-se divergentes, variando de 27 a 185 pg/mL na pré-eclâmpsia de início precoce; e 48 a 217 pg/mL na pré-eclâmpsia de início tardio (WIKSTROM et al., 2007; DE VIVO et al., 2008; ZHU;CHEN; LI, 2020). Na pré-eclâmpsia pré-termo a concentração do fator varia de 25 a 60 pg/mL, enquanto que na pré-eclâmpsia a termo a variação é de 55 a 307 pg/mL (MYERS et al., 2013; MÜLLER et al., 2019); sendo que as concentrações mais baixas são

observadas no primeiro trimestre de gestação (MYERS et al., 2013). Em contrapartida, na pré-eclâmpsia a termo os níveis de PIGF podem alcançar valores superiores a 287 pg/mL no segundo trimestre de gestação (MÜLLER et al., 2019).

É importante salientar que a regulação positiva do gene Flt-1 é desencadeada por elevada concentração de oxigênio. Logo, alterações que cursam com hipóxia importante, como observado na pré-eclâmpsia, haverá a predominância do sFlt-1 (LECARPENTIER; TSATSARIS, 2016). Consequentemente, a relação entre sFlt-1 e PIGF (sFlt-1/PIGF) será consideravelmente maior nas gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia em relação às gestantes saudáveis; já que na pré-eclâmpsia o sFlt-1 liga-se ao PIGF sérico e impede a interação com os receptores endógenos localizados no endotélio vascular (JIM; KARUMANCHI, 2017; ZHANG et al., 2020).

2 JUSTIFICATIVA

A pré-eclâmpsia é uma desordem hipertensiva resultante de múltiplas vias interconectadas que contribuem para seu desenvolvimento e as quais intensificam o estresse oxidativo, a inflamação, a alteração na síntese de fatores angiogênicos e antiangiogênicos. Esses processos favorecem a manutenção da disfunção placentária e aumentam os riscos à saúde materno-fetal. Portanto, a complexidade desta síndrome e a diversidade de mecanismos a ela relacionados, tornam a sua compreensão e obtenção de avanços clínicos um desafio.

Atualmente, alguns biomarcadores (ex.: VEGF, PlGF, sEng) são empregados como instrumentos diagnósticos ou predição da pré-eclâmpsia visando a prevenção de complicações materno-fetais por meio da adoção de intervenções terapêuticas específicas. Embora a redução da síntese de PlGF na pré-eclâmpsia seja reconhecida, as concentrações séricas mostram-se divergentes seja na doença de início precoce e tardio, seja no segundo ou no terceiro trimestre de gestação.

Diante disso, investigar as variações da concentração sérica de PlGF em gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia em estudos primários permitirá compreender as alterações dos níveis de PlGF com a progressão da gestação e nas diferentes apresentações da doença. Além disso, essa análise possibilitará a identificação dos principais fatores de risco associados à pré-eclâmpsia da população avaliada.

3 HIPÓTESE

Devido à natureza do estudo, não é possível formular uma hipótese.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Verificar por meio da análise de estudos primários a variação da concentração sérica de PIGF em gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia com a progressão dos trimestres da gestação.

4.2 ESPECÍFICO

- ✓ Realizar a caracterização clínico-epidemiológica das gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia;
- ✓ Analisar a concentração sérica de PIGF média das gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia nos diferentes trimestres gestacionais;
- ✓ Comparar a concentração sérica de PIGF média das gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia precoce, pré-termo, a termo, grave e leve.

5 MATERIAL E MÉTODOS

A descrição deste tópico foi inserida no artigo de revisão sistemática descrito no tópico 6 desta dissertação.

6 ARTIGO**Avaliação da concentração sérica do fator de crescimento placentário (PIGF) em gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática**

Tauana Cristina da Silva¹, Fernanda Rodrigues Helmo², Juliana Reis Machado e Silva^{1,*}

¹Discipline of General Pathology, Institute of Biological and Natural Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro. Uberaba, Minas Gerais, Brazil.

²Laboratory of Immunology, Institute of Biological and Natural Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro. Uberaba, Minas Gerais, Brazil.

***Corresponding author:** Juliana Reis Machado e Silva, PhD. Instituto de Ciências Biológicas e Naturais/Disciplina de Patologia Geral/Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Pç. Manoel Terra, nº 330, Bairro Nossa Senhora da Abadia. CEP: 38025-015, Uberaba, Minas Gerais, Brasil. Telephone: ++55 34 3318-6438. E-mail: juliana.machado@uftm.edu.br.

Resumo

Objetivo: o fator de crescimento placentário (PIGF) é essencial para a angiogênese placentária, e biomarcador no diagnóstico precoce e na avaliação de risco para pré-eclâmpsia. Entretanto, pode não haver diferença significativa na concentração sérica de PIGF na doença de início precoce e tardio, seja no segundo ou no terceiro trimestre de gestação. Assim, o objetivo desta pesquisa foi verificar a variação da concentração de PIGF sérico com a progressão dos trimestres da gestação. **Material e métodos:** foi realizada uma revisão sistemática de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). As bases de dados utilizadas foram o PubMed e Embase; sendo incluídos estudos observacionais tipo caso-controle sem restrição de idioma ou ano de publicação. **Resultados:** foram identificados 246 estudos, que após eliminação das duplicatas e aplicação dos fatores de inclusão e exclusão, resultou na seleção de 19 artigos para análise. O período de 2001 a 2007 concentrou o maior número de publicações, oriundas principalmente dos Estados Unidos. Entre os estudos incluídos, a concentração média de PIGF avaliada em gestantes foi de 238 pg/mL; sendo que os níveis séricos estavam abaixo do normal (12–99 pg/mL) em sete estudos avaliados. No primeiro (77 pg/mL) e terceiro (101 pg/mL) trimestres foram observadas as concentrações mais baixas do fator. O mesmo padrão foi observado na pré-eclâmpsia grave (129 pg/mL), de início precoce (69 pg/mL) e pré-termo (143 pg/mL). **Conclusão:** os níveis séricos de PIGF variam segundo a apresentação clínica da doença, que reduzem principalmente nas formas precoces e graves da doença. Os resultados validam a efetividade do PIGF como biomarcador da pré-eclâmpsia, mesmo na presença de variação dos níveis séricos nos diferentes tipos de pré-eclâmpsia e com a progressão da gestação.

Palavras-chave: revisão sistemática; pré-eclâmpsia; fator de crescimento placentário; biomarcadores.

Introdução

A pré-eclâmpsia é uma desordem hipertensiva que acomete cerca de 2 a 8% das gestações no mundo [1]. Como causa de morte materna pode alcançar 26% em gestantes latino-americanas e caribenhas, e 9% nas africanas e asiáticas [2]. Estima-se que a PE seja responsável por mais de 70.000 óbitos maternos e 500.000 óbitos fetais ao ano [2,3]; somente no Brasil está associada ao óbito de três gestantes/dia, acometendo quase 17% destas mulheres [4].

Gestações múltiplas, história prévia de pré-eclâmpsia, hipertensão crônica, nuliparidade, obesidade, diabetes mellitus, alterações renais e cardiovasculares são alguns dos principais fatores de risco. As repercussões maternas e fetais podem ser extremamente graves com a progressão da gestação, como a restrição do crescimento intrauterino, redução do peso fetal, prematuridade; coagulação intravascular disseminada; acidente vascular encefálico; descolamento prematuro de placenta; óbito materno e fetal [5].

A pré-eclâmpsia é caracterizada pelo surgimento de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) após a 20ª semana de gestação, podendo ou não estar associada à proteinúria (≥ 300 mg em 24 horas). No entanto, sua apresentação fenotípica, considerando fatores como etiologia, fisiopatologia, tempo de manifestação e impacto materno-fetal, permite classificá-la em diferentes subtipos [6].

Na doença de início precoce (que requer parto antes de 34 semanas de gestação) há alteração da placentação devido ao remodelamento insuficiente das artérias espiraladas uterinas, comprometendo a perfusão materno-fetal a qual repercute na restrição do crescimento intrauterino; a pré-eclâmpsia pré-termo (parto antes de 37 semanas de gestação) também está associada. Por outro lado, a pré-eclâmpsia de início tardio (com parto às 34 semanas de gestação ou mais) resulta do declínio da função placentária e má adaptação do sistema cardiovascular materno (ex.: hipertrofia ventricular, sinais de excesso de enchimento sem sobrecarga de pressão) resultando em quadros de hipóxia intrauterina, restrição do crescimento intrauterino tardio e maior incidência de natimortos [6]. Assim como na pré-eclâmpsia de início precoce, a pré-eclâmpsia pré-termo apresenta maior risco de complicações materno-fetais graves em relação à pré-eclâmpsia a termo (parto ≥ 37 semanas de gestação) e a pré-eclâmpsia de início tardio [3].

O desequilíbrio na expressão de fatores angiogênicos é destacado como um dos principais mecanismos na etiopatogênese da pré-eclâmpsia. Os fatores de crescimento

vascular endotelial (VEGF) e de crescimento placentário (PlGF), sintetizados pelo citotrofoblasto, células de Hofbauer e sincitiotrofoblasto, são responsáveis por modular a proliferação, diferenciação e invasão do citotrofoblasto através do receptor de VEGF (VEGFR-1) ou Flt-1 (fms-like tyrosine kinase-1), o qual é expresso principalmente no citotrofoblasto. A forma solúvel do Flt-1 (sFlt-1) desempenha propriedades antiangiogênicas, uma vez que ao ligar-se ao VEGF e PlGF impede suas interações com os receptores Flt-1 e Flk-1 (*kinase insert domain*). Na pré-eclâmpsia a maior expressão de sFlt-1 pela placenta favorece a menor concentração de VEGF e PlGF, uma vez que o sFlt-1 liga-se a ambos fatores na circulação e impede a interação com os receptores endógenos localizados no endotélio vascular [7].

Na gestação normal a concentração plasmática de PlGF, baixa no início do primeiro trimestre, aumenta a partir da 11^a e 12^a semanas, atingindo um pico na 30^a semana, reduzindo novamente a concentração até o parto. Segundo a literatura, a concentração de PlGF (definido como percentil 5) varia de 16 pg/mL (10-14 semanas) [8], 76 pg/mL (20-24 semanas) a 139 pg/mL (29-31 semanas) até a 30^a semana; com concentração média de 23 pg/mL (37-40 semanas) a termo [9,10].

Na pré-eclâmpsia grave a concentração de PlGF reduz de forma precoce desde o primeiro trimestre devido à menor síntese placentária e a maior ligação do fator com o sFlt-1 [10,11]. Pesquisa aponta que a concentração sérica de PlGF na PE pré-termo foi significativamente menor tanto no segundo (60 pg/mL) quanto no início do terceiro (47 pg/mL) trimestre; enquanto que na PE a termo a concentração do fator alcançou 307 e 287 pg/mL no mesmo período, ou seja, quase 5 e 6 vezes maior [12]. Padrão semelhante é observado no primeiro trimestre (25 pg/mL) na PE pré-termo [13], indicando alteração na placentação; já níveis superiores a 100 pg/mL podem indicar ausência de disfunção placentária [11].

Assim, a redução da síntese de PlGF nos tipos de pré-eclâmpsia em relação às gestações sem alteração é reconhecida. Entretanto, estudos apontam não haver diferença significativa na concentração sérica de PlGF na doença de início precoce e tardio, seja no segundo ou no terceiro trimestre de gestação. Além disso, as concentrações de PlGF mostram-se divergentes, variando de 27 a 185 pg/mL na pré-eclâmpsia de início precoce; e 48 a 217 pg/mL na pré-eclâmpsia de início tardio [14,15,5]. Na pré-eclâmpsia pré-termo a concentração do fator varia de 25 a 60 pg/mL, enquanto que na pré-eclâmpsia a termo a variação é de 55 a 307 pg/mL [13,12]; sendo que as concentrações mais baixas são

observadas no primeiro trimestre de gestação [13]. Em contrapartida, na pré-eclâmpsia a termo os níveis de PIGF podem alcançar valores superiores a 287 pg/mL no segundo trimestre de gestação [12].

Diante disso, o objetivo desta revisão sistemática foi realizar a caracterização clínico-epidemiológica das gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia, e verificar a variação da concentração de PIGF com a progressão dos trimestres da gestação.

Material e métodos

Protocolo e registro

Esta revisão sistemática foi desenvolvida segundo as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [16]; sendo que o registro do protocolo do estudo secundário foi realizado na plataforma Open Science Framework (OSF) sob o DOI: 10.17605/OSF.IO/W6CBS.

Critério de elegibilidade

Para a seleção dos artigos foi utilizada a seguinte pergunta de revisão: “Em gestantes com pré-eclâmpsia, a efetividade do fator de crescimento placentário (PIGF) como biomarcador é variável com a progressão dos trimestres da gestação?” A pergunta foi desenvolvida segundo o acrônimo PECOS (Population, Exposure, Comparator, Outcome, and Study), sendo incluídos os artigos que avaliaram a população (P) de gestantes, diagnosticadas com pré-eclâmpsia (E) em qualquer trimestre gestacional, comparadas ao grupo controle sem pré-eclâmpsia (C), e que foi avaliada a concentração plasmática de PIGF (O). Visando responder a pergunta de revisão em relação a grupos não afetados, foram selecionados estudos observacionais do tipo casos-controle (S). Essa abordagem selecionada para possibilitar a comparação entre gestantes com pré-eclâmpsia e gestantes saudáveis, sem alterações clínicas.

Sendo assim, foram excluídos artigos cuja amostra era de gestantes sem pré-eclâmpsia; gestantes com diagnóstico de outras síndromes hipertensivas da gestação (ex.: hipertensão gestacional, ou pré-eclâmpsia sobreposta); dosagem sérica de PIGF ausente ou cuja concentração do marcador foi apresentada conjuntamente com outras síndromes; estudos que não utilizaram grupo controle; pesquisas que não eram artigos originais, como editoriais, resumos, documentos de conferências, comentários, opiniões de especialistas, protocolos clínicos, revisões sistemáticas ou qualquer outro tipo de revisão, capítulos de livros; estudos transversais prospectivos, estudos experimentais e *in vitro*.

Fontes de informação e pesquisa

A pesquisa da literatura foi realizada em duas bases de dados: PubMed e Embase; além das plataformas DeCS e MeSH para consulta dos descritores. Os resultados da extração da busca estão descritos no material suplementar 1 – S1. A estratégia de busca foi desenvolvida segundo o Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS) [17]; sendo

que a estratégia de busca construída para o PubMed foi utilizada como padrão, havendo algumas alterações sutis segundo os critérios apresentados em cada base de dados. A seguir o padrão da estratégia de busca utilizado para a pesquisa de literatura: ("Pre-Eclampsia"[Title/Abstract] OR "Pre-Eclampsia"[Title/Abstract] OR "Preeclampsia"[Title/Abstract] OR "early onset pre eclampsia"[Title/Abstract] OR "early onset preeclampsia"[Title/Abstract] OR "late onset pre eclampsia"[Title/Abstract] OR "late onset preeclampsia"[Title/Abstract]) AND ("placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract]). Salienta-se que não foi aplicada restrição de ano de publicação ou idioma à estratégia de busca.

Posteriormente, os arquivos resultantes da busca nas respectivas bases de dados foram inseridos no aplicativo da web Rayyan (Rayyan[®], Cambridge, MA, USA) para a exclusão das duplicatas por dois avaliadores por meio de cegamento.

Seleção dos estudos e extração dos dados

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas por dois revisores, separadamente e na presença de cegamento. Na primeira, foi realizada a etapa de inclusão e exclusão com auxílio da ferramenta Rayyan, na qual foram avaliados o título e resumo de todas as referências selecionadas visando verificar aquelas que apresentavam relevância para responder à pergunta de revisão. As divergências desta etapa foram sanadas por um terceiro revisor. Na segunda etapa, foi realizada a leitura na íntegra de todos os artigos potencialmente elegíveis e aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para a fase posterior (Material suplementar 2 – S2). Esta última consistiu na extração de dados relevantes para análise descritiva, e cálculo da concentração média de PIGF por meio da média acumulada e do desvio padrão combinado. Para esta finalidade os dados foram consolidados em uma planilha Excel[®] (Microsoft Corporation, Albuquerque, NM, USA) sendo utilizados o GraphPad Prism[®] software (version 8.0, GraphPad, Inc., La Jolla, CA, USA) para a construção dos gráficos, e o R[®] software (version 4.4.1, R Core Team, Vienna, Austria) para a análise estatística.

Avaliação da qualidade metodológica

Para análise do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, foi utilizado o checklist para estudos observacionais do tipo caso controle do Joanna Briggs

Institute (JBI) [18], garantindo uma análise criteriosa da qualidade metodológica dos estudos. A avaliação considerou dez domínios principais de viés, conforme listado no instrumento de avaliação.

Os resultados foram sumarizados e organizados em uma planilha Excel®, e sintetizados graficamente por meio do software Robvis® [19] o qual permite uma visualização clara dos domínios avaliados. Os critérios de avaliação foram categorizados da seguinte forma: baixo risco de viés (verde), risco incerto (amarelo), alto risco de viés (vermelho) e informação ausente (azul) (Material suplementar 3 – S3).

A maioria dos estudos foi classificada como baixo risco de viés para a maioria dos critérios, especialmente na uniformidade da medição da exposição entre casos e controles (D5), na avaliação do padrão, validade e confiabilidade dos desfechos (D8), e na adequação da análise estatística (D10). No entanto, algumas inconsistências foram identificadas em outros domínios. Em sete estudos a avaliação do pareamento entre os casos e controles (D2) e a descrição de estratégias para tratar os fatores confundidores (D7) apresentou alto risco de viés; enquanto que nove estudos apresentaram risco incerto relacionado à identificação de fatores confundidores (D6). Esses achados sugerem que em alguns estudos o pareamento dos grupos não foi adequado, o que pode impactar a comparabilidade entre os casos e controles. Além disso, que o ajuste para variáveis de confusão foi insuficiente ou ausente em alguns dos estudos incluídos, já que algumas variáveis de confusão não foram adequadamente identificadas ou consideradas (Material suplementar 4 – S4).

Embora limitações fossem identificadas nos estudos incluídos e que as mesmas devam ser consideradas na interpretação dos resultados, a qualidade metodológica geral dos estudos analisados permitiu uma avaliação confiável da evidência disponível. A avaliação final dos estudos incluídos indicou que a maioria dos artigos apresentou alta qualidade metodológica (17), sendo que apenas dois artigos foram classificados com qualidade moderada (Material suplementar 5 – S5)

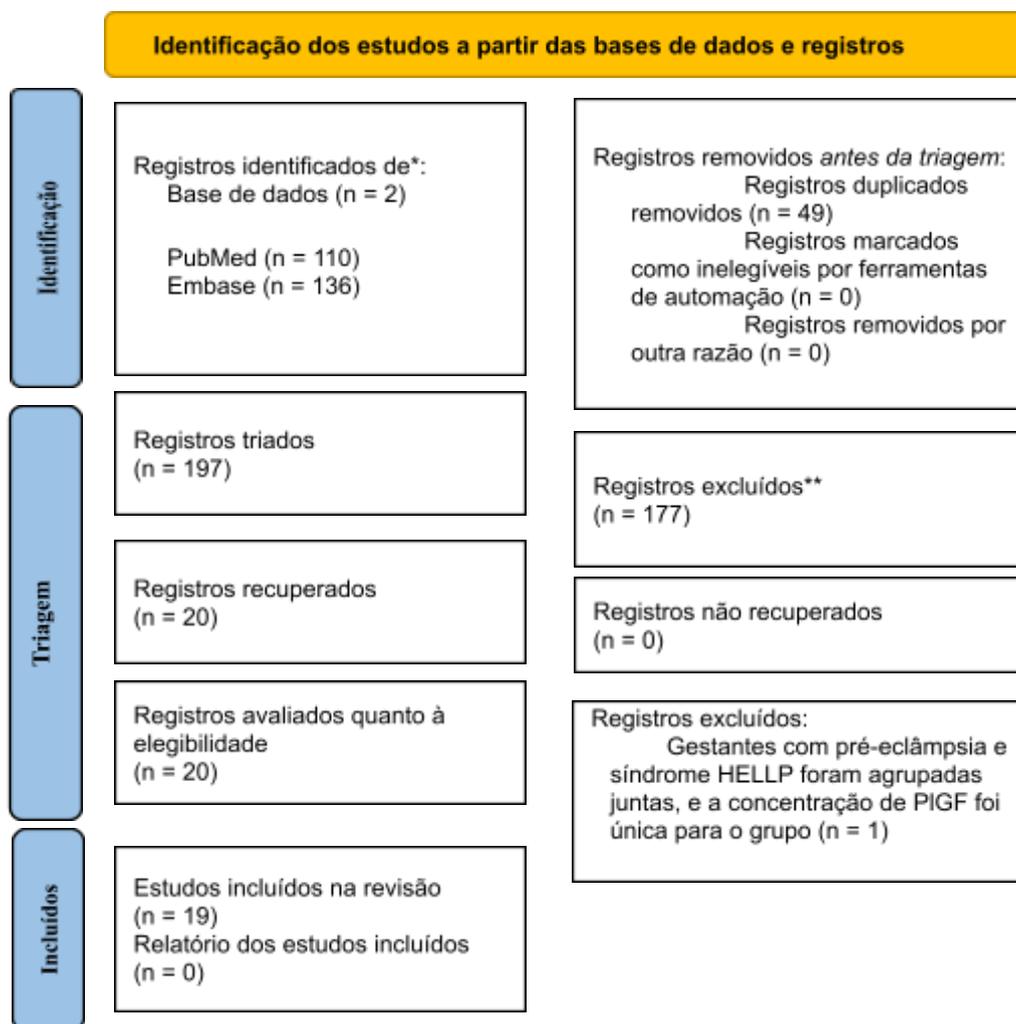
Resultados

Fluxograma e características gerais dos estudos incluídos

A pesquisa por estudos que avaliaram a dosagem sérica de PIGF em gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia resultou em 246 artigos. Após a exclusão dos estudos duplicados (n = 49), um total de 197 artigos foi selecionado. Foi realizada a avaliação do título e resumo de cada artigo, resultando na seleção de 20 estudos para leitura completa. Deste total, um foi excluído nesta etapa devido a concentração sérica de PIGF do grupos pré-eclâmpsia ser apresentada de forma conjunta com o grupo síndrome HELLP. Assim, foram incluídos 19 artigos para avaliação descritiva e qualitativa (Fig. 1).

Figura 1- Sumarização das etapas de seleção e do número de artigos excluídos e incluídos.

Fluxograma PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas em bases de dados e registros



Considere, se for viável, relatar o número de registros identificados em cada base de dados ou registro pesquisado (em vez do total combinado de todas as bases de dados/registros).

**Se foram utilizadas ferramentas de automação, indique quantos registros foram excluídos manualmente e quantos foram excluídos pelas ferramentas de automação.

Fonte: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Adaptado por Silva TC, 2025.

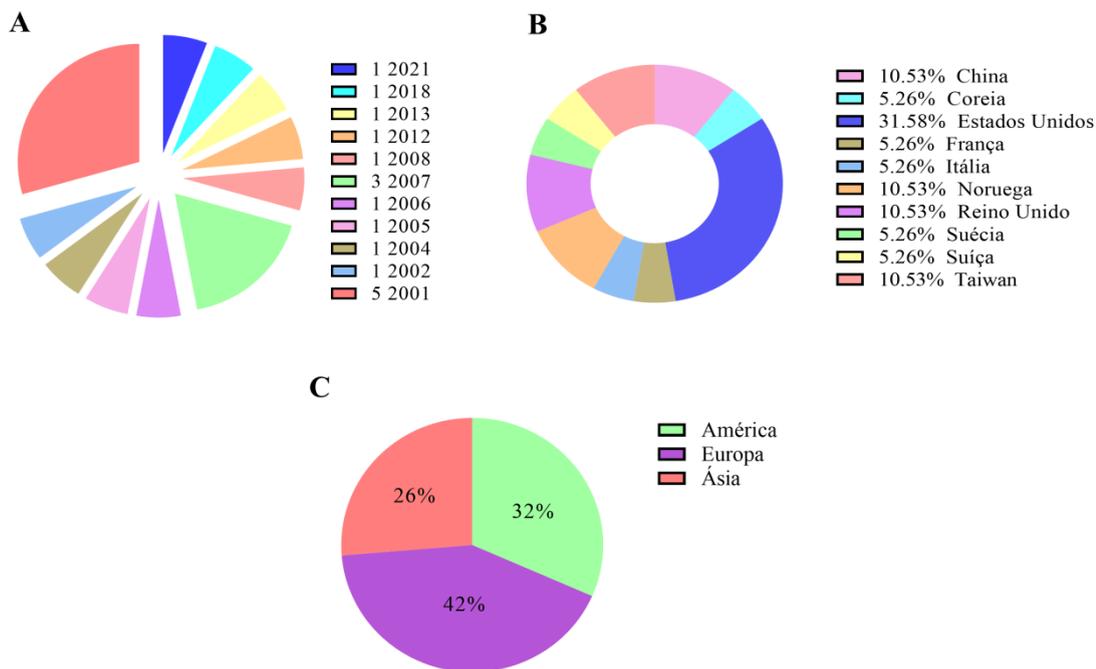
Caracterização dos estudos

A caracterização geral dos estudos abrangeu a análise do ano de publicação (Fig. 2a), o país de origem onde cada estudo foi realizado (Fig. 2b), e a sumarização da quantidade de publicações por continente (Fig. 2c). A primeira publicação de caso-controle foi realizada em 2001, sendo que este ano apresentou o maior número de publicações (5) no período avaliado. Nota-se que até 2008 foi registrada ao menos uma publicação anual; e o ano de 2007 (3) concentrando o segundo maior número de publicações. Após nove anos de publicações foi

observado um intervalo de quatro anos; havendo novas publicações somente em 2012 (1) e 2013 (1). Um novo intervalo de cinco anos foi observado entre 2013 e 2018, e posteriormente entre 2018 e 2021; havendo a publicação de três novos estudos no referido intervalo.

Os Estados Unidos da América concentraram quase 32% das publicações avaliadas, seguido por China, Noruega, Reino Unido e Taiwan com cerca de 11% respectivamente. Entretanto, a Europa (8) concentrou o maior número de publicações sobre o tema pesquisado em todo o período; seguido pelos continentes Americano (6) e a Asiático (5).

Figura 2- Características gerais dos estudos incluídos.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Figura 2. (a) Número de artigos publicados por ano; (b) Percentual de publicações por país; e (c) Percentual de publicação por continente. Dados coletados da sessão de material e métodos de cada estudo.

Dados clínicos e epidemiológicos das gestantes com e sem pré-eclâmpsia

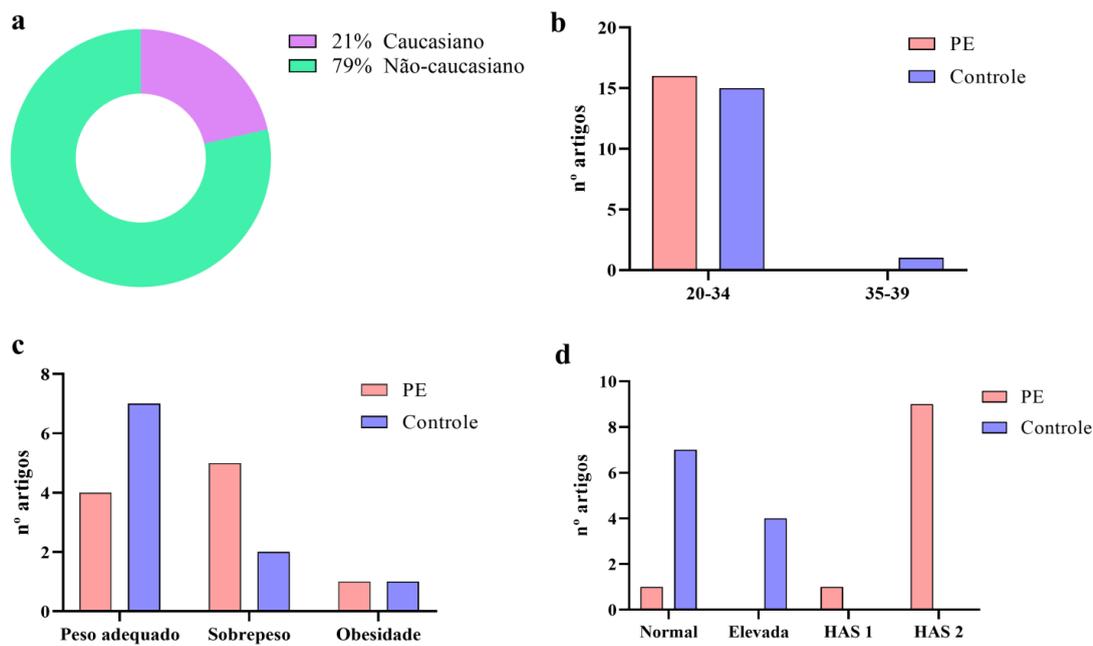
A caracterização geral incluiu a etnia, a idade, o índice de massa corporal, classificação da pressão arterial sistêmica das gestantes; e as específicas da gestação compostas por paridade e classificação do parto segundo a idade gestacional. Quatorze estudos relataram essa variável, e na maioria (11) a população não-caucasiana (constituído por pretos, latinos e asiáticos) foi prevalente seja entre as gestantes com pré-eclâmpsia ou entre aquelas que compuseram o grupo controle; sendo o percentual alcançando quase 80% (Fig.3a). A média da idade materna foi relatada em 16 artigos; em todos a idade das gestantes

com pré-eclâmpsia variou entre 20-34 anos, enquanto que entre as gestantes saudáveis, apenas um estudo a idade destas mulheres oscilou entre 35-39 anos (Fig. 3b).

A média do índice de massa corporal (IMC) foi apresentada somente em 10 artigos [18]. Na metade destes estudos (5) as gestantes com pré-eclâmpsia apresentavam sobrepeso, ou seja, média IMC entre 25 e $< 30 \text{ kg/m}^2$. Em apenas um estudo o grupo pré-eclâmpsia apresentava obesidade ($\text{IMC} = > 30 \text{ kg/m}^2$); enquanto em quatro artigos o referido grupo apresentou peso adequado ($\text{IMC} = 18,5 \text{ a } < 25 \text{ kg/m}^2$). Já entre as gestantes saudáveis, o peso adequado foi prevalente na maioria dos estudos (7); em apenas dois artigos a média do IMC foi classificado como sobrepeso, e em um estudo como obesidade (Fig. 3c).

Em relação à média da pressão arterial sistêmica (PAS) antes do parto 11 estudos avaliaram este parâmetro [19]. Na maioria dos artigos (9), a média da PAS entre as gestantes com pré-eclâmpsia foi classificada como hipertensão de nível 2 ($\text{PAS} \geq 140/90 \text{ mmHg}$). Em um único estudo a PAS média foi classificada como hipertensão de nível 1 ($\text{PAS} = 130-139/80-89 \text{ mmHg}$); e em outro (1) como normal ($\text{PAS} < 120/80 \text{ mmHg}$). No grupo controle, as gestantes da maioria dos estudos (7) apresentaram PAS média normal ($\text{PAS} < 120/80 \text{ mmHg}$); nos demais quatro artigos o referido grupo apresentou pressão média classificada como elevada ($\text{PAS} = 120-129/< 80 \text{ mmHg}$) (Fig. 4d).

Figura 3- Características gerais das gestantes dos estudos incluídos.

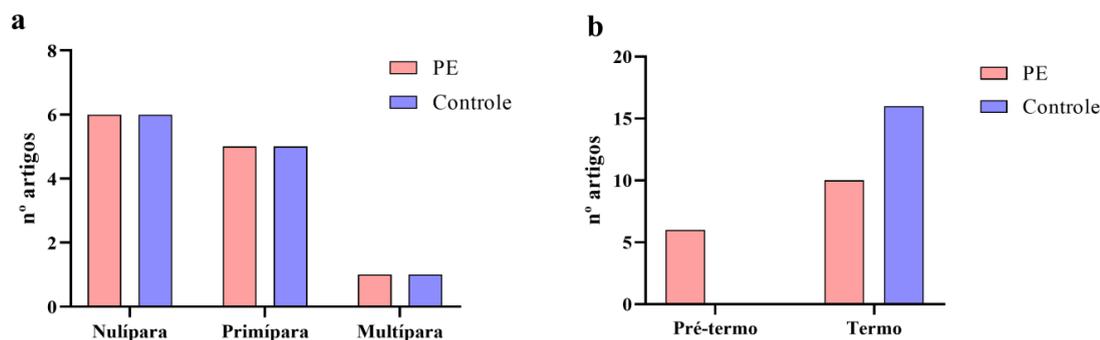


Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Figura 3.(a) Categorização da etnia; (b) Categorização da média de idade; (c) Categorização do índice de massa corporal médio; e (d) Categorização da pressão arterial média dos grupos pré-eclâmpsia e controle. Dados coletados da sessão de material e métodos, e resultados de cada estudo.

A paridade foi apresentada por 12 estudos. Em seis artigos incluídos a maioria das gestantes diagnosticadas com pré-eclâmpsia e as saudáveis, eram nulíparas (paridade zero), em outros cinco estudos a maioria era primípara (paridade = 1) e em apenas um artigo a maioria das gestantes era múltipara (paridade > 1) (Fig. 4a). Em relação ao parto de acordo com a idade gestacional, esta variável foi relatada em 16 estudos. Na maioria dos artigos (10) as gestantes com pré-eclâmpsia apresentaram parto a termo (a partir de 37 semanas), enquanto que em seis estudos estas gestantes apresentaram partos pré-termo (< 37 semanas). As gestantes do grupo controle de todos os estudos incluídos apresentaram partos a termo (Fig. 4b).

Figura 4- Características específicas das gestantes dos estudos incluídos



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Figura 4. Características específicas das gestantes dos estudos incluídos. (a) Categorização da paridade; e (b) Classificação do parto segundo a idade gestacional. Dados coletados da sessão de material e métodos, e resultados de cada estudo.

Concentração média do PIGF sérico nas gestantes com pré-eclâmpsia

A concentração sérica de PIGF foi apresentada nos 19 estudos incluídos nesta revisão. Segundo a estratificação de risco para pré-eclâmpsia [20], na maioria dos estudos (12) as gestantes com pré-eclâmpsia apresentavam concentração média de PIGF em níveis normais (≥ 100 pg/mL), enquanto que nos demais estudos (7) os níveis séricos médios estavam abaixo do normal (12–99 pg/mL). Entre os controles, quase todos os estudos (18) a média da concentração de PIGF apresentou níveis normais (Fig. 5a). No grupo pré-eclâmpsia a concentração média foi de 238 ± 2911 pg/mL, sendo menor que a observada no grupo controle (Tabela 1).

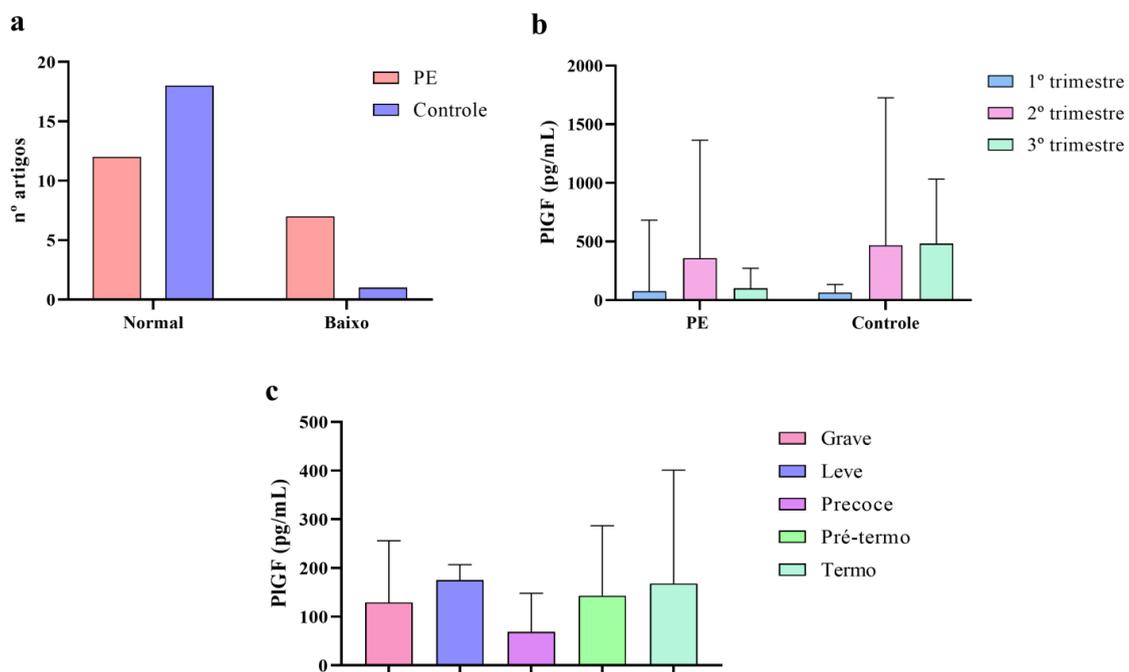
Entre os estudos incluídos, dois apresentavam a concentração média de PIGF no primeiro trimestre, onze no segundo trimestre e seis no terceiro trimestre de gestação (Fig. 5b). Nas gestações com pré-eclâmpsia, a concentração média de PIGF observada foi de 77 ± 606 pg/mL (1º trimestre), 359 ± 1005 pg/mL (2º trimestre) e 101 ± 171 pg/mL (3º trimestre). Nas gestações saudáveis as concentrações médias foram 64 ± 70 pg/mL, 467 ± 1259 pg/mL e 482 ± 551 pg/mL, nos respectivos trimestres (Fig. 5b).

Diante dos dados apresentados pelos artigos, foi avaliada a concentração média de PIGF na pré-eclâmpsia de características grave (6) e leve (2); assim como, na pré-eclâmpsia de início precoce (3), pré-termo (3) e a termo (3). A média dos níveis séricos de PIGF na doença grave foi de 129 ± 127 pg/mL, enquanto que na pré-eclâmpsia com repercussões leve foi de 175 ± 32 pg/mL; em ambos os casos os níveis do fator foram menores em relação aos

respectivos controles (Tabela 1). Além disso, nota-se que a pré-eclâmpsia grave apresentou nível sérico de PIGF inferior à doença com repercussões leve (Fig. 5c).

Em relação ao período de início da pré-eclâmpsia, a média de PIGF nas gestações com diagnóstico inferior a 34ª semana foi de 69 ± 79 pg/mL, sendo a concentração bem inferior às gestações saudáveis. Na doença de início pré-termo, os níveis médios do fator foi de 143 ± 144 pg/mL; já na de início a termo foi de 168 ± 233 pg/mL. Semelhante ao observado na doença de início precoce, as médias de PIGF foram inferiores aos respectivos controles (Tabela 1).

Figura 5- Concentração de PIGF sérico nas gestantes dos estudos incluídos.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Figura 5. (a) Categorização da concentração média; (b) Concentração média segundo o trimestre gestacional; (c) Concentração média segundo a gravidade e ao período de diagnóstico da pré-eclâmpsia. Dados coletados da sessão de resultados de cada estudo

Tabela 1- Concentração média de PIGF sérico nas gestantes dos estudos incluídos segundo a gravidade e o período de diagnóstico da pré-eclâmpsia.

Grupos	PIGF (pg/mL)		Referências
	Média	SD	
PE	238	2911	[23]; [24]; [25]; [26]; [15]; [27];
Controle	375	3464	[28]; [29]; [30]; [31]; [32]; [33]; [34]; [35]; [36]; [37]; [38]; [39]; [40]
PE grave	129	127	[26]; [27]; [30]; [31]; [33]; [37]
Controle	217	144	
PE leve	175	32	[26]; [37]
Controle	288	45	
PE precoce (<34)	69	79	[27]; [31]; [35]
Controle	218	133	
PE pré-termo (<37)	143	144	[26]; [15]; [38]
Controle	283	483	
PE termo (≥ 37 sem)	168	233	[26]; [15]; [38]
Controle	279	489	
<i>1º trimestre</i>			
PE	77	606	[32]; [40]
Controle	64	70	
<i>2º trimestre</i>			
PE	359	1005	[23]; [24]; [25]; [27]; [28]; [29];
Controle	467	1259	[30]; [31]; [32]; [36]; [37]; [38]
<i>3º trimestre</i>			
PE	101	171	[26]; [15]; [33]; [34]; [35]; [39]
Controle	482	551	

Fonte: dados coletados da sessão de resultados de cada estudo.

Discussão

Fatores de risco para pré-eclâmpsia

A fisiopatogênese da pré-eclâmpsia envolve uma série de fatores interconectados como aspectos imunológicos, inflamatórios, fatores angiogênicos e antiangiogênicos, além de características clínicas e sociodemográficas que elevam o risco para o desenvolvimento da síndrome. Esta complexidade torna a pré-eclâmpsia uma doença multifatorial, afetando diversas vias patológicas e comprometendo múltiplos órgãos.

A sumarização dos dados aponta que a pré-eclâmpsia acomete principalmente as mulheres não brancas, com idade entre 20 e 35 anos, com sobrepeso, nulíparas ou primíparas; e que apresentam importante aumento dos níveis pressóricos durante a gestação, culminando com o parto a termo. Reconhece-se que pré-eclâmpsia prévia, hipertensão crônica, obesidade e doenças cardiovasculares são fatores de risco maternos para o desenvolvimento desta doença na gestação; e conseqüentemente para desfechos maternos e fetais complicados (ex.: prematuridade, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento intrauterino, óbito fetal e materno) [41].

A idade avançada ou a gravidez na adolescência são fatores a serem considerados no desenvolvimento desta síndrome, já que no primeiro caso pode haver redução dos níveis de androgênios e estradiol, da complacência vascular, disfunção endotelial, menor síntese de energia pelas mitocôndrias e comprometimento de outras estruturas celulares, aumentando o estresse oxidativo e a senescência placentária; além do uso da reprodução assistida [42,43,41]. Dificuldades na adaptação cardiovascular podem prejudicar o remodelamento das artérias uterinas e a liberação de fatores angiogênicos, favorecendo uma placentação inadequada e, conseqüentemente, maior risco de complicações hipertensivas [43].

Em contrapartida, na adolescência há instabilidade do ciclo menstrual e dos níveis hormonais, por exemplo [41]. Assim, os extremos de idade mostram-se associados a manifestações clínicas mais complicadas da doença. Segundo pesquisas, a idade materna na pré-eclâmpsia oscila entre 28 e 35 anos [44-47], apresentando menor risco de pré-eclâmpsia pré-termo as mulheres com idade inferior a 30 anos e múltipara [46]; já que aquelas com doenças crônicas prévias apresentam maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia grave [47].

Este achado mostra-se condizente com a maior incidência da síndrome entre as gestantes com sobrepeso relatado nesta revisão, uma vez que a literatura aponta que a obesidade e o sobrepeso estão presentes entre as gestantes com pré-eclâmpsia independente

do grau de gravidade da doença, ou período pré-termo ou a termo [45,46]. A obesidade, principalmente, está associada ao diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina, aumento do tecido adiposo e uma toxicidade por lipoproteína de baixa densidade. O aumento da resistência à insulina compromete o desenvolvimento e expressão de genes placentários, a qual associada a maior densidade sérica de lipoproteínas também favorece a disfunção endotelial dos vasos maternos e da placenta [41].

A hipoperfusão placentária, resultante de alterações hemodinâmicas associadas ao excesso de peso, é outra hipótese para explicar a maior prevalência da pré-eclâmpsia em mulheres obesas [48]. No entanto, é preciso reconhecer que a complexidade dessa relação transcende o simples IMC, que não reflete de forma completa a composição corporal e o estado metabólico da gestante. A localização do tecido adiposo, e a proporção de gordura para massa magra são fatores que também podem modular o risco [49].

A etnia também é um fator importante a ser observado na incidência da pré-eclâmpsia, pois o percentual de mulheres negras, latinas e asiáticas mostra-se superior ao de mulheres brancas; alcançando quase 70% somente entre as brasileiras [44]. Pesquisas apontam que a incidência de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia entre mulheres afrodescendentes americanas e latinas é cerca de 70 e 47 a cada mil partos, respectivamente; enquanto que entre as mulheres brancas este valor é de 44 gestantes. Além disso, mulheres negras, latinas e asiáticas apresentam maior probabilidade de desenvolverem pré-eclâmpsia precoce ou tardia. Embora não haja uma conclusão para a maior incidência nesta população, acredita-se que estas mulheres apresentem padrão de expressão do antígeno G leucocitário diminuído ou exacerbado, expressão aumentada de variantes do gene apolipoproteína L1, polimorfismos de nucleotídeo único no VEGF e PlGF, entre outros [50]; assim como, as desigualdades no acesso ao serviço de saúde que podem impactar negativamente nestas gestações [51].

Estima-se que a prevalência de gestantes com pré-eclâmpsia e nulíparas oscile entre 48-61%, seja na doença com características clínicas graves, ou nos casos pré-termo e a termo [44,46,47]. Já o percentual de primíparas alcança 32 a 36% entre as gestantes com pré-eclâmpsia precoce ou tardia [45]. Segundo pesquisa, mulheres nulíparas apresentam risco superior a três vezes de desenvolver pré-eclâmpsia do que as múltiparas, independente de fatores como pressão arterial, idade, IMC ou pré-eclâmpsia prévia; assim como as primíparas [52]. Provavelmente a má adaptação imunológica associada à reação aloimune materna decorrente da rejeição de antígenos paternos no aloenxerto fetal seja o principal fator [53,52]. Entretanto, é importante ressaltar que mulheres múltiparas com a doença prévia apresentam

risco aumentado para novo diagnóstico em gestação posterior [54]; indicando a existência de mecanismos complexos na etiopatogênese da doença em cada mulher.

Estudo multicêntrico relata que o aumento dos níveis pressóricos, principalmente no primeiro trimestre, também é associado ao risco de pré-eclâmpsia; sendo a média da pressão arterial no primeiro e segundo trimestres considerada precisa para o diagnóstico em mais de 70% dos casos. E as multíparas, cuja pressão arterial mostra-se elevada já na primeira consulta pré-natal, também apresentaram maior risco para pré-eclâmpsia na atual gestação [54]. Além disso, alterações hipóxico-isquêmicas placentárias devido a alterações no remodelamento das artérias espiraladas, que favorecem a liberação de substâncias vasoconstritoras no plasma e aumento da resistência vascular periférica; a má adaptação do sistema cardiovascular, ganho de peso materno e maior IMC [55] favorecem o aumento da pressão arterial sistêmica na pré-eclâmpsia e em outras desordens hipertensivas da gestação. No presente estudo, a maioria das gestantes apresentou hipertensão arterial estágio 2, sendo que em apenas um estudo a média da pressão arterial foi classificada como normal mesmo na presença de pré-eclâmpsia. Esses resultados destacam a heterogeneidade da apresentação clínica e a importância de considerar diferentes fatores para o diagnóstico e manejo da doença.

Além dos fatores de risco é importante ressaltar que a incidência da pré-eclâmpsia aumenta com a progressão da idade gestacional, sendo que a presença de repercussões mais graves (ex.: $\geq 160 \times 110$ mmHg; insuficiência renal, plaquetopenia) pode ser prevalente na doença a termo. Pesquisa apontou que em quase 1500 gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia grave, 80% foi classificada como a termo; sendo a média da idade gestacional do parto de 39 semanas e as principais complicações associadas à morte materna, síndrome de HELLP e edema pulmonar. Todavia, aquelas classificadas como pré-termo apresentaram risco aumentado para eclâmpsia, parto cesáreo, morbimortalidade neonatal e perinatal, lesão cerebral e necessidade de ventilação mecânica dos recém-nascidos [56].

Entretanto, é preciso considerar que a doença pré-termo apresenta alta incidência nas gestações que cursam com o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Estudo desenvolvido em 24 centros obstétricos americanos com 753 gestantes com pré-eclâmpsia, relata que 72% manifestaram a doença pré-termo com média de idade gestacional do parto de 34 semanas [57]. Outra pesquisa relata achado semelhante, uma vez entre 85 gestantes com diagnóstico suspeito de pré-eclâmpsia 48 confirmaram a doença pré-termo e necessitaram realizar o parto

após 35 semanas; associado ao descolamento prematuro de placenta, elevada concentração sérica de aspartato aminotransferase e creatinina em cerca de 10% dessas gestantes [58].

A elevada taxa de parto prematuro observada no grupo com pré-eclâmpsia (38%), em comparação com a ocorrência exclusiva de partos a termo no grupo controle (100%), reforça a associação entre essa condição e a prematuridade. Esta, por sua vez, está diretamente relacionada ao aumento do risco de morbimortalidade neonatal, especialmente quando há restrição do crescimento intrauterino. Nessas circunstâncias, o neonato apresenta maior suscetibilidade a complicações graves, como hemorragia intracraniana, sepse, enterocolite necrosante e síndrome do desconforto respiratório, resultando em um acréscimo significativo na morbidade neonatal [59,60,61].

Concentração média do PIGF sérico na pré-eclâmpsia

O PIGF desempenha papel crucial na angiogênese durante a gravidez, já que promove o crescimento de células endoteliais, a vasculogênese placentária e a dilatação dos vasos uterinos [62]. Na pré-eclâmpsia, a síntese aumentada de sFlt-1 pela placenta interfere de forma significativa na concentração de PIGF circulante e na sua ação pró-angiogênica [62,63], resultando em alterações dos níveis na apresentação clínica da doença.

A maioria dos estudos avaliados apresentavam níveis médios de PIGF normais, ou seja, quase 240 pg/mL; e em apenas 32% dos trabalhos os níveis foram inferiores a 100 pg/mL. Entretanto, é preciso considerar a extrema variação entre as concentrações do fator apresentadas pelos estudos, a qual resultou em dispersão bastante ampla quando avaliada a concentração geral de PIGF. A idade gestacional de coleta das amostras de sangue periférico, o número de gestantes avaliadas em cada trabalho e o número de trabalhos incluídos podem ser fatores que influenciaram nos resultados dessa revisão. Todavia, salienta-se que a concentração sérica de PIGF na pré-eclâmpsia sempre foi inferior à apresentada pelo grupo controle.

Segundo pesquisas, a concentração média de PIGF no grupo pré-eclâmpsia foi de 37 pg/mL no primeiro trimestre [64], 218 pg/mL no segundo e de 151 pg/mL no terceiro [12], quando comparados ao controle que apresentou 60, 478 e 570 pg/mL nos mesmos períodos [12,64]. Assim, estes achados mostram-se de acordo com a média global encontrada entre os trabalhos incluídos sem a categorização dos tipos de pré-eclâmpsia. Mas é importante considerar que as concentrações séricas de PIGF variam consideravelmente com as características e comorbidades maternas, ou seja, são aumentadas nas mulheres múltiparas,

tabagistas e não brancas, ou diminuída naquelas com obesidade ou diabetes mellitus insulino-dependentes [65, 66, 67]. Para aumentar o poder preditivo e diagnóstico da pré-eclâmpsia, alguns autores combinam diversos mecanismos com o objetivo de aprimorar a especificidade [65, 68, 69]. A avaliação da história materna em combinação com o índice de pulsatilidade das artérias uterinas, da média da pressão arterial e os níveis de PIGF entre 19 e 24 semanas de gestação permite melhores taxas de detecção da PE, do que a utilização de parâmetros maternos apenas, sendo capaz de prever 99% da doença precoce e 85% da PE pré-termo [70].

Na pré-eclâmpsia grave, a concentração de PIGF foi menor que a observada na doença leve ou nas gestantes saudáveis. Esse achado é observado na literatura que destaca que na doença grave acompanhada ou não pela síndrome HELLP ou eclâmpsia, os níveis de PIGF variam entre 65 e 68 pg/mL; bem inferior ao da doença leve que foi de 104 pg/mL ou a hipertensão gestacional cuja menor concentração foi de 84 pg/mL. Além disso, o percentual de partos prematuros na pré-eclâmpsia grave foi entre 60% (< 34 semanas) e 88% (< 37 semanas); sendo que nas gestações acompanhadas por fetos pequenos para a idade gestacional (62 pg/mL), complicações maternas (42 pg/mL), parto com idade gestacional inferior a 34 semanas (45 pg/mL), e natimortos ou morte neonatal (25 pg/mL) a concentração sérica de PIGF mostram-se mais reduzidas [71].

Na doença leve os níveis de PIGF assemelham-se aos encontrados na hipertensão gestacional leve (119 pg/mL) [71]; confirmando que os níveis do fator estão relacionados a desfechos mais complexos na pré-eclâmpsia grave. Embora a média da concentração de PIGF entre os estudos na doença grave seja superior a 100 pg/mL, é preciso considerar a variação de concentração do fator entre os estudos elegíveis. De acordo com estudo de coorte variações na concentração de PIGF são observadas na doença leve (63-300 pg/mL), moderada (63-280 pg/mL) e grave (46-218 pg/mL) mesmo na idade gestacional da coleta é próxima (33-35 semanas) entre os indivíduos avaliados [72].

Na doença a termo, por exemplo, os níveis séricos de PIGF podem alcançar 55 pg/mL entre a 14-16 semanas, 134 pg/mL entre a 19-21 semanas [13], 307 pg/mL entre a 24-28 semanas e 287 pg /mL entre 28-32 semanas [12]; já na doença pré-termo, os níveis podem variar entre 25, 73, 60 e 47 pg/mL nos mesmos períodos mencionados. Nota-se ainda que as mulheres com concentração PIGF mais baixas apresentam desfechos neonatais mais preocupantes, como parto prematuro, baixo peso ao nascer e menor score Apgar; reforçando que o PIGF é importante marcador no rastreamento e previsão de complicações da pré-eclâmpsia

[12]. Esses achados indicam que os níveis médios do fator encontrados nesta pesquisa são condizentes aos da literatura.

Na pré-eclâmpsia precoce a concentração de PIGF é de 40 pg/mL, enquanto que na doença tardia é de 66 pg/mL; e nos respectivos controles os níveis variam de 500 (< 34 semanas) a 136 pg/mL (> 34 semanas) [5]. Estudo multicêntrico apontou que no segundo e início do terceiro trimestres os níveis de PIGF podem oscilar de 170 a 200 pg/mL na doença de início precoce, enquanto que na tardia pode oscilar entre 270 a 415 pg/mL; permanecendo inferior também frente às gestações saudáveis cujos valores estavam entre 270 e 515 pg/mL. O referido estudo destaca uma acurácia de 0.7 a 0.86 do fator na predição da doença precoce naquela população [73].

Embora haja relatos da ausência de diferença dos níveis de PIGF entre os dois tipos de pré-eclâmpsia tanto no segundo quanto no terceiro trimestres [15,74], alterações como ascite, descolamento prematuro da placenta; disfunção hepática, renal e cardiopulmonar, restrição do crescimento intrauterino e asfixia neonatal foram mais prevalentes na primeira [5]. A literatura ressalta que a pré-eclâmpsia pré-termo e de início precoce estão associadas ao risco aumentado de eventos adversos maternos e perinatais, quando comparadas a doença a termo e de início tardio [5,12,3].

É importante ressaltar que a concentração do PIGF na pré-eclâmpsia sofre interferência não só da idade gestacional, mas também na presença de alterações que cursam com a gestação. Na pré-eclâmpsia precoce (45 pg/mL) os níveis de PIGF mostram-se bem menores que na doença acompanhada da restrição do crescimento intrauterino (19 pg/mL), seja em relação aos controles, na alteração gestacional isolada ou na doença tardia nas mesmas condições de apresentação (61 vs 117 pg/mL) [75].

Apesar da relevância do PIGF na pré-eclâmpsia, limitações metodológicas comprometem a interpretação dos achados. A falta de detalhes sobre os grupos controle, o pareamento inadequado e a ausência de informações gestacionais podem afetar a validade dos resultados. Além disso, a não consideração de fatores maternos, como comorbidades, tabagismo e o uso de medicações, restringe a análise da variação do PIGF sérico na gestação.

Em suma percebe-se que o PIGF é um importante fator na predição da pré-eclâmpsia e de outras importantes condições adversas (ex.: restrição do crescimento intrauterino, hipertensão gestacional) que resultam em alterações da placentação ou outros processos que interferem na adaptação da gestação.

Conclusão

A pré-eclâmpsia é uma das principais desordens hipertensivas da gestação, sendo a maior responsável por altos índices de morbidade e mortalidade materna e neonatal. Nesse contexto, o PIGF tem se destacado como um biomarcador promissor para a predição e o acompanhamento clínico da doença, uma vez que estudos recentes demonstram suas variações de concentração em diferentes períodos gestacionais e formas de apresentação clínica da síndrome. Além disso, níveis reduzidos deste fator estão associados a complicações fetais, como restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, prematuridade e óbito neonatal.

Nesta revisão a pré-eclâmpsia foi prevalente em mulheres não brancas, com idade inferior a 35 anos, IMC elevado, nulíparas e primíparas, que apresentaram aumento significativo dos níveis pressóricos, e cujo parto foi a termo. A concentração sérica de PIGF foi reduzida nas gestantes com pré-eclâmpsia, especialmente no primeiro trimestre; sendo essa redução mais acentuada nos casos de pré-eclâmpsia de início precoce e nas formas mais graves da doença.

Diante disso, nota-se que os níveis de PIGF variam segundo a apresentação clínica da doença, as características maternas, a presença de comorbidades e alterações fetais associadas. Os resultados do estudo validam a efetividade do PIGF como biomarcador da pré-eclâmpsia, mesmo na presença de variação dos níveis séricos nos diferentes tipos de pré-eclâmpsia e com a progressão da gestação. Além disso, sua avaliação em conjunto com variáveis clínicas e sociodemográficas pode contribuir para uma melhor estratificação do risco gestacional, auxiliando na identificação precoce e no manejo adequado da pré-eclâmpsia.

Referências

1. Tardif C, Dumontet E, Caillon H et al. (2018) Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 47 (1):17-21. doi:10.1016/j.jogoh.2017.10.007
2. ACOG (2020) Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 135 (6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891
3. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC (2022) First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol* 226 (2S):S1071-S1097 e1072. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.020
4. Antunes MB, Demitto MO, Gravena AAF, Padovani C, Pelloso SM (2017) Síndrome hipertensiva e resultados perinatais em gestação de alto risco. *Rev Min Enferm* 21:e1057. doi:10.5935/1415-2762.20170067
5. Zhu X, Chen L, Li R (2020) Values of serum sFlt-1, PLGF levels, and sFlt-1/PLGF ratio in diagnosis and prognosis evaluation of preeclamptic patients. *Clin Exp Hypertens* 42 (7):601-607. doi:10.1080/10641963.2020.1756313
6. Yagel S, Cohen SM, Admati I et al. (2023) Expert review: preeclampsia Type I and Type II. *Am J Obstet Gynecol MFM* 5 (12):101203. doi:10.1016/j.ajogmf.2023.101203
7. Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo Junior E, Da Silva Costa F, Rodrigues Junior V (2016) Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 293 (2):369-375. doi:10.1007/s00404-015-3823-x
8. Wataganara T, Pratumvinit B, Lahfahroengron P et al. (2017) Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor from 10 to 40 weeks' pregnancy in normotensive women. *J Perinat Med* 45 (7):895-901. doi:10.1515/jpm-2017-0093
9. Saffer C, Olson G, Boggess KA et al. (2013) Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 3 (2):124-132. doi:10.1016/j.preghy.2013.01.004
10. Chau K, Hennessy A, Makris A (2017) Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 31 (12):782-786. doi:10.1038/jhh.2017.61
11. Cristodoro M, Messa M, Tossetta G et al. (2024) First Trimester Placental Biomarkers for Pregnancy Outcomes. *Int J Mol Sci* 25 (11). doi:10.3390/ijms25116136
12. Müller A, Horvat V, Vulin M, Mandić S, Šerić V, Vidosavljević D (2019) The soluble fms-like tyrosin kinase-1 (sFLT-1) to placental growth factor (PlGF) ratio as a possible indicator for the severity of preeclampsia - single institution experience. *Med Glas (Zenica)* 16 (1):53-59. doi:10.17392/994-19
13. Myers JE, Kenny LC, McCowan LM et al. (2013) Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG* 120 (10):1215-1223. doi:10.1111/1471-0528.12195

14. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Norden-Lindeberg S, Olovsson M (2007) Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 109 (6):1368-1374. doi:10.1097/01.AOG.0000264552.85436.a1
15. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R (2008) Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87 (8):837-842. doi:10.1080/00016340802253759
16. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM et al. (2021) PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n160. doi:10.1136/bmj.n160
17. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C (2016) PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 75:40-46. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.01.021
18. Moola S, Munn Z, Tufanaru C et al. (2020) Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk In: Aromataris E, Munn Z (eds) *JBIC Manual for Evidence Synthesis*.
19. McGuinness LA, Higgins JPT (2021) Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* 12 (1):55-61. doi:10.1002/jrsm.1411
20. ACOG (2013) Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Washington
21. ACOG (2024) Preeclampsia and high blood pressure during pregnancy.
22. Duhig KE, Myers JE, Gale C et al. (2021) Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected Preeclampsia: A stratified analysis of the PARROT trial. *Pregnancy Hypertens* 23:41-47. doi:10.1016/j.preghy.2020.10.005
23. Bersinger NA, Odegard RA (2004) Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83 (1):37-45
24. Bersinger NA, Odegard RA (2005) Serum levels of macrophage colony stimulating, vascular endothelial, and placenta growth factor in relation to later clinical onset of pre-eclampsia and a small-for-gestational age birth. *Am J Reprod Immunol* 54 (2):77-83. doi:10.1111/j.1600-0897.2005.00290.x
25. Chappell LC, Seed PT, Briley A et al. (2002) A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 187 (1):127-136. doi:10.1067/mob.2002.122969
26. Cui L, Shu C, Liu Z et al. (2018) The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PLGF in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 13:127-132. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.011

27. Diguisto C, Le Gouge A, Piver E, Giraudeau B, Perrotin F (2013) Second-trimester uterine artery Doppler, PlGF, sFlt-1, sEndoglin, and lipid-related markers for predicting preeclampsia in a high-risk population. *Prenat Diagn* 33 (11):1070-1074. doi:10.1002/pd.4198
28. Kim SY, Ryu HM, Yang JH et al. (2007) Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia. *J Korean Med Sci* 22 (5):873-877. doi:10.3346/jkms.2007.22.5.873
29. Liu M, Wang RB, Xing JH, Tang YX (2021) Nested Case-Control Study of Corin Combined with sFlt-1/PLGF in Predicting the Risk of Preeclampsia. *Int J Gen Med* 14:2313-2320. doi:10.2147/IJGM.S297344
30. Livingston JC, Haddad B, Gorski LA et al. (2001) Placenta growth factor is not an early marker for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 184 (6):1218-1220. doi:10.1067/mob.2001.113877
31. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM et al. (2013) Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG* 120 (10):1183-1191. doi:10.1111/1471-0528.12128
32. Ong CY, Liao AW, Cacho AM, Spencer K, Nicolaides KH (2001) First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 98 (4):608-611. doi:10.1016/s0029-7844(01)01528-9
33. Ramma W, Buhimschi IA, Zhao G et al. (2012) The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia. *Angiogenesis* 15 (3):333-340. doi:10.1007/s10456-012-9261-5
34. Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY, Armstrong DM, Wang W (2006) Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 195 (1):255-259. doi:10.1016/j.ajog.2005.12.049
35. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD (2013) Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe preeclampsia. *Am J Perinatol* 30 (3):167-172. doi:10.1055/s-0032-1322514
36. Su YN, Lee CN, Cheng WF, Shau WY, Chow SN, Hsieh FJ (2001) Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 97 (6):898-904. doi:10.1016/s0029-7844(01)01341-2
37. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS (2001) Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 184 (6):1267-1272. doi:10.1067/mob.2001.113129
38. Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC (2007) Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196 (3):239.e231-236. doi:10.1016/j.ajog.2006.10.909

39. Weed S, Bastek JA, Anton L, Elovitz MA, Parry S, Srinivas SK (2012) Examining the correlation between placental and serum placenta growth factor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 207 (2):140.e141-146. doi:10.1016/j.ajog.2012.05.003
40. Zwahlen M, Gerber S, Bersinger NA (2007) First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecol Obstet Invest* 63 (1):15-21. doi:10.1159/000094672
41. Lee K, Brayboy L, Tripathi A (2022) Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction. *Regen Eng Transl Med* 8 (3):394-406. doi:10.1007/s40883-021-00243-w
42. Ludford I, Scheil W, Tucker G, Grivell R (2012) Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 52 (3):235-241. doi:10.1111/j.1479-828X.2012.01442.x
43. Lopian M, Kashani-Ligumsky L, Many A (2023) A Balancing act: navigating hypertensive disorders of pregnancy at very advanced maternal age, from preconception to postpartum. *J Clin Med* 12 (14):4701. doi:10.3390/jcm12144701
44. Rezende KBC, Cunha AJLAD, Pritsivelis C, Faleiro EC, Amim Junior J, Bornia RG (2019) How do maternal factors impact preeclampsia prediction in Brazilian population? *J Matern Fetal Neonatal Med* 32 (7):1051-1056. doi:10.1080/14767058.2017.1399115
45. Iacobelli S, Bonsante F, Robillard PY (2017) Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island. *J Reprod Immunol* 123:12-16. doi:10.1016/j.jri.2017.08.005
46. Sande AK, Dalen I, Torkildsen EA, Sande RK, Morken NH (2023) Pregestational maternal risk factors for preterm and term preeclampsia: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 102 (11):1549-1557. doi:10.1111/aogs.14642
47. Aracil Moreno I, Rodriguez-Benitez P, Ruiz-Minaya M et al. (2021) Maternal Perinatal Characteristics in Patients with Severe Preeclampsia: A Case-Control Nested Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 18 (22). doi:10.3390/ijerph182211783
48. Golinska-Grzybala K, Wiechec M, Golinski B et al. (2021) Subclinical cardiac performance in obese and overweight women as a potential risk factor of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 23 131-135. doi:10.1016/j.preghy.2020.11.008
49. Poniedzialek-Czajkowska E, Mierzynski R, Leszczynska-Gorzela B (2023) Preeclampsia and Obesity-The Preventive Role of Exercise. *Int J Environ Res Public Health* 20 (2). doi:10.3390/ijerph20021267
50. Johnson JD, Louis JM (2022) Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 226 (2S):S876-S885. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.038

51. Fasanya HO, Hsiao CJ, Armstrong-Sylvester KR, Beal SG (2021) A Critical Review on the Use of Race in Understanding Racial Disparities in Preeclampsia. *J Appl Lab Med* 6 (1):247-256. doi:10.1093/jalm/jfaa149
52. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W et al. (2023) Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers* 9 (1):8. doi:10.1038/s41572-023-00417-6
53. Chang KJ, Seow KM, Chen KH (2023) Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int J Environ Res Public Health* 20 (4). doi:10.3390/ijerph20042994
54. Harris K, Xu L, Woodward M et al. (2024) Early pregnancy maternal blood pressure and risk of preeclampsia: Does the association differ by parity? Evidence from 14,086 women across 7 countries. *Pregnancy Hypertens* 37:101136. doi:10.1016/j.preghy.2024.101136
55. Ren J, Fan Z, Li J, Wang Y, Zhang J, Hua S (2023) Blood pressure patterns of hypertensive disorders of pregnancy in first and second trimester and contributing factors: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol* 43 (1):2171776. doi:10.1080/01443615.2023.2171776
56. von Dadelszen P, Syngelaki A, Akolekar R, Magee LA, Nicolaides KH (2023) Preterm and term pre-eclampsia: Relative burdens of maternal and perinatal complications. *BJOG* 130 (5):524-530. doi:10.1111/1471-0528.17370
57. Barton JR, Woelkers DA, Newman RB et al. (2020) Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 222 (3):259 e251-259 e211. doi:10.1016/j.ajog.2019.09.003
58. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R (2014) Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 10 (8):466-480. doi:10.1038/nrneph.2014.102
59. Story L, Chappell LC. (2017) Preterm pre-eclampsia: What every neonatologist should know. *Early Hum Dev.* ;114:26-30. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.09.010
60. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, et al. (2011) Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 51 (3), 204-209. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01299.x>
61. J. Hakim , MK Senterman , AM Hakim. (2013) Preeclampsia is a biomarker for vascular disease in both mother and child: the need for a medical alert system. *Int. J. Pediatr.*, p.953150. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/953150>
62. Qu H, Khalil RA (2020) Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 319 (3):H661-H681. doi:10.1152/ajpheart.00202.2020

63. Sa CPN, Jimenez MF, Rosa MW et al. (2020) Evaluation of Angiogenic Factors (PlGF and sFlt-1) in Pre-eclampsia Diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 42 (11):697-704. doi:10.1055/s-0040-1713916
64. Diguisto C, Piver E, Gouge AL et al. (2017) First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PlGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30 (13):1514-1519. doi:10.1080/14767058.2016.1183631
65. Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL (2023) Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *Int J Womens Health* 15:255-271. doi:10.2147/IJWH.S368454
66. Lai J, Garcia-Tizon Larroca S, Peeva G, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. (2014) Competing risks model in screening for preeclampsia by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 30–33 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.*;35(4):240–248. doi: 10.1159/000359968
67. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. (2015) Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* ;45(5):591–598. DOI: 10.1002/uog.14811
68. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. (2015) Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*; 213(1):62.e1–62.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018
69. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. (2013) Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*; 33(1):8–15. DOI: 10.1002/uog.19112
70. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. (2016) Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 214(5):619.e1–619.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.016
71. Leañós-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Ramírez-Valenzuela KL et al. (2017) Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine (Baltimore)* 96 (4):e6005. doi:10.1097/MD.00000000000006005
72. Navaratnam K, Abreu P, Clarke H, Jorgensen A, Alfirevic A, Alfirevic Z (2019) Evaluation of agreement of placental growth factor (PlGF) tests and the soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/PlGF ratio, comparison of predictive accuracy for pre-eclampsia, and relation to uterine artery Doppler and response to aspirin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 32 (2):179-187. doi:10.1080/14767058.2017.1373760
73. Perales A, Delgado JL, de la Calle M et al. (2017) sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol* 50 (3):373-382. doi:10.1002/uog.17373

74. Romero Infante XC, Uriel M, Rincon Franco S, Ibanez Pinilla EA, Rojas NA (2022) First trimester placental growth factor in maternal blood and placenta related disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med* 35 (25):7668-7675. doi:10.1080/14767058.2021.1960966
75. Kluivers ACM, Biesbroek A, Visser W et al. (2023) Angiogenic imbalance in pre-eclampsia and fetal growth restriction: enhanced soluble fms-like tyrosine kinase-1 binding or diminished production of placental growth factor? *Ultrasound Obstet Gynecol* 61 (4):466-473. doi:10.1002/uog.26088

7 CONCLUSÕES

Objetivo 1 – Realizar a caracterização clínico-epidemiológica das gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia

Resultado 1 – A maioria das gestantes (80%) era não-caucasiana (pretos, latinos e asiáticos), com média de idade entre 20-34 anos, com sobrepeso e hipertensão arterial nível 2, ou seja, níveis pressóricos superiores a 140/90 mmHg. Além disso, a maioria das mulheres era nulípara, sendo prevalente o parto a termo no desfecho da gestação.

Objetivo 2 – Analisar a concentração sérica de PlGF média das gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia nos trimestres gestacionais

Resultado 2 – Segundo a estratificação de risco a maioria das gestantes apresentava concentração média de PlGF em níveis normais (≥ 100 pg/mL); embora em uma parte considerável dos estudos incluídos os níveis séricos estivessem abaixo do normal (12–99 pg/mL). No primeiro trimestre a concentração de PlGF foi de 77 pg/mL, 359 pg/mL no segundo, e 101 pg/mL no terceiro.

Objetivo 3 – Analisar a concentração sérica de PlGF média das gestantes com diagnóstico de pré-eclâmpsia precoce, pré-termo, a termo, grave e leve

Resultado 3 – A média dos níveis séricos de PlGF na doença grave foi de 129 pg/mL, enquanto que na pré-eclâmpsia com repercussões leve foi de 175 pg/mL; sendo que a pré-eclâmpsia grave apresentou nível sérico inferior à doença leve. Na doença de início precoce, a média de PlGF foi de 69 pg/mL; enquanto que na pré-eclâmpsia pré-termo os níveis séricos foram de 143 pg/mL, e de 168 pg/mL na doença a termo.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pré-eclâmpsia é uma complicação gestacional grave com repercussões significativas na saúde materna e fetal; já que está associada à restrição do crescimento intrauterino, redução do peso fetal, prematuridade, coagulação intravascular disseminada, acidente vascular encefálico, descolamento prematuro de placenta, óbito materno e fetal.

O PIGF é um importante fator na predição da pré-eclâmpsia e de outras importantes condições adversas (ex.: restrição do crescimento intrauterino, hipertensão gestacional) que resultam em alterações da placentação ou outros processos que interferem na adaptação da gestação. Embora a redução da síntese de PIGF na pré-eclâmpsia seja reconhecida, as concentrações séricas sofrem interferência não só da idade gestacional, mas também na presença de alterações que cursam com a gestação.

Nesta pesquisa foi possível verificar que os níveis do referido fator variam segundo a apresentação clínica da doença, comorbidades e características maternas. A redução dos níveis de PIGF foi particularmente evidente nas gestantes com pré-eclâmpsia de início precoce e grave. Além disso, o PIGF mostrou-se um biomarcador eficaz na identificação e classificação de risco da pré-eclâmpsia, especialmente quando sua variação nos níveis séricos é comprovada em conjunto com variáveis clínicas (como a pressão arterial e o histórico obstétrico) e fatores sociodemográficos (como etnia, idade e índice de massa corporal).

REFERÊNCIAS

- ACOG. Hypertension in pregnancy. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2013. 100.
- _____. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. **Obstet Gynecol**, v. 135, n. 6, p. e237-e260, Jun 2020.
- ADU-GYAMFI, E. A.; DING, Y. B.; WANG, Y. X. Regulation of placentation by the transforming growth factor beta superfamily dagger. **Biol Reprod**, v. 102, n. 1, p. 18-26, Feb 12 2020.
- ANEMAN, I. et al. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. **Front Immunol**, v. 11, p. 1864, 2020.
- ANTUNES, M. B. et al. Síndrome hipertensiva e resultados perinatais em gestação de alto risco. **Rev Min Enferm**, v. 21, p. e1057, 2017.
- BACENKOVA, D. et al. In Vitro Model of Human Trophoblast in Early Placentation. **Biomedicines**, v. 10, n. 4, Apr 15 2022.
- BARROSO, W. K. S. et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 116, n. 3, p. 516-658, Mar 2021.
- BELL, M. J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, v. 39, n. 5, p. 510-8, Sep-Oct 2010.
- BOELDT, D. S.; BIRD, I. M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. **J Endocrinol**, v. 232, n. 1, p. R27-R44, Jan 2017.
- BRASIL. Óbitos de mulheres em idade fértil e óbitos maternos. DATASUS, D. D. I. D. S. Ú. D. S. Brasília Ministério da Saúde 2024.
- BURTON, G. J.; YUNG, H. W. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia. **Pregnancy Hypertens**, v. 1, n. 1-2, p. 72-8, Jan 2011.
- CERDEIRA, A. S.; KARUMANCHI, S. A. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 11, Nov 01 2012.
- CHAEMSAITHONG, P.; SAHOTA, D. S.; POON, L. C. First trimester preeclampsia screening and prediction. **Am J Obstet Gynecol**, v. 226, n. 2S, p. S1071-S1097 e2, Feb 2022.
- CHAIWORAPONGSA, T. et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. **Nat Rev Nephrol**, v. 10, n. 8, p. 466-80, Aug 2014.
- CHAU, K.; HENNESSY, A.; MAKRIS, A. Placental growth factor and pre-eclampsia. **J Hum Hypertens**, v. 31, n. 12, p. 782-786, Dec 2017.

CHESLEY, L. C. A short history of eclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 43, n. 4, p. 559-602, Apr 1974.

_____. Hypertensive disorders in pregnancy. **J Nurse Midwifery**, v. 30, n. 2, p. 99-104, Mar-Apr 1985.

CRISTODORO, M. et al. First Trimester Placental Biomarkers for Pregnancy Outcomes. **Int J Mol Sci**, v. 25, n. 11, Jun 2 2024.

DASINGER, J. H.; ABAIS-BATTAD, J. M.; MATTSON, D. L. Influences of environmental factors during preeclampsia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 319, n. 1, p. R26-R32, Jul 1 2020.

DE VIVO, A. et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 87, n. 8, p. 837-42, 2008.

DEER, E. et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. **Nat Rev Nephrol**, v. 19, n. 4, p. 257-270, Apr 2023.

DIMITRIADIS, E. et al. Pre-eclampsia. **Nat Rev Dis Primers**, v. 9, n. 1, p. 8, Feb 16 2023.

EREZ, O. et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 226, n. 2S, p. S786-S803, Feb 2022.

GIORDANO, J. C. et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e97401, 2014.

GUERBY, P. et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. **Redox Biol**, v. 40, p. 101861, Apr 2021.

HARMON, A. C. et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. **Clin Sci (Lond)**, v. 130, n. 6, p. 409-19, Mar 2016.

JARDIM, L. L. et al. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? **Clin Chim Acta** v. 447, p. 34-8, 2015.

JIM, B.; KARUMANCHI, S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. **Semin Nephrol**, v. 37, n. 4, p. 386-397, Jul 2017.

JUNG, E. et al. The etiology of preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 226, n. 2S, p. S844-S866, Feb 2022.

KARRAR, S. A.; MARTINGANO, D. J.; HONG, P. L. Preeclampsia. In: (Ed.). StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Daniel Martingano declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Peter Hong declares no relevant financial relationships with ineligible companies., 2024.

LECARPENTIER, E.; TSATSARIS, V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. **Ann Endocrinol (Paris)**, v. 77, n. 2, p. 97-100, Jun 2016.

- MAGEE, L. A. et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. **Pregnancy Hypertens**, v. 27, p. 148-169, Mar 2022.
- MAYNARD, S. E.; KARUMANCHI, S. A. Angiogenic factors and preeclampsia. **Semin Nephrol**, v. 31, n. 1, p. 33-46, Jan 2011.
- MELILLO, V. T. et al. Pré-eclâmpsia: fisiopatologia, diagnóstico e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 14337-48, 2023.
- MONTGOMERY, Lucy Maud. Anne of Green Gables. 1. ed. Boston: **L. C. Page & Co.**, 1908.
- NICE. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia London, United Kingdom: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49> >.
- MÜLLER, A. et al. The soluble fms-like tyrosin kinase-1 (sFLT-1) to placental growth factor (PIGF) ratio as a possible indicator for the severity of preeclampsia - single institution experience. **Med Glas (Zenica)**, v. 16, n. 1, p. 53-59, 2019.
- MUNDIM, G. J. et al. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. **Arch Gynecol Obstet**, v. 293, n. 2, p. 369-75, Feb 2016.
- MYERS, J. E. et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. **BJOG**, v. 120, n. 10, p. 1215-23, Sep 2013.
- NUNES, P. R. et al. Association between adverse maternal clinical outcomes and imbalance of cytokines and angiogenic factors in preterm preeclampsia. **Bras Ginecol Obstet**, v. 43, n. 9, p. 669-75, 2021.
- PATEL, D.; YULIA, A. Placental growth factor testing for pre-eclampsia. **Case Rep Womens Health**, v. 33, p. e00387, Jan 2022.
- PRATT, A. et al. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia. **Angiogenesis** v. 18 n. 2, p. 115-23, 2015.
- QU, H.; KHALIL, R. A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 319, n. 3, p. H661-H681, Sep 1 2020.
- RAMOS, J. G. L.; SASS, N.; COSTA, S. H. M. Preeclampsia. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 39, n. 9, p. 496-512, Sep 2017.
- ROBERTS, J. M. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 94, p. 102480, Jun 2024.

- ROBERTS, J. M.; LAIN, K. Y. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. **Placenta**, v. 23, n. 5, p. 359-72, 2002.
- ROBERTS, J. M. et al. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. **Hypertension**, v. 77, n. 5, p. 1430-1441, May 5 2021.
- SAFFER, C. et al. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. **Pregnancy Hypertens** v. 3, n. 2, p. 124-32, 2013.
- SANCHEZ-ARANGUREN, L. C. et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. **Front Physiol**, v. 5, p. 372, 2014.
- SHAH, D. A.; KHALIL, R. A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **Biochem Pharmacol**, v. 95, n. 4, p. 211-26, Jun 15 2015.
- SILASI, M. et al. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 37, n. 2, p. 239-53, Jun 2010.
- SIRCAR, M.; THADHANI, R.; KARUMANCHI, S. A. Pathogenesis of preeclampsia. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 24, n. 2, p. 131-8, Mar 2015.
- STAFF, A. C. et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, v. 226, n. 2S, p. S895-S906, 2022.
- TARDIF, C. et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**, v. 47, n. 1, p. 17-21, Jan 2018.
- TURCO, M. Y.; MOFFETT, A. Development of the human placenta. **Development**, v. 146, n. 22, Nov 27 2019.
- WATAGANARA, T. et al. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor from 10 to 40 weeks' pregnancy in normotensive women. **J Perinat Med**, v. 45, n. 7, p. 895-901, Oct 26 2017.
- WIKSTROM, A. K. et al. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 109, n. 6, p. 1368-74, Jun 2007.
- WOJTOWICZ, A. et al. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. **Int J Hypertens**, v. 2019, p. 4108271, 2019.
- YAGEL, S. et al. Expert review: preeclampsia Type I and Type II. **Am J Obstet Gynecol MF**, v. 5, n. 12, p. 101203, Dec 2023.

ZHANG, N. et al. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. **Biochem Pharmacol**, v. 182, p. 114247, Dec 2020.

ZHU, X.; CHEN, L.; LI, R. Values of serum sFlt-1, PLGF levels, and sFlt-1/PLGF ratio in diagnosis and prognosis evaluation of preeclamptic patients. **Clin Exp Hypertens**, v. 42, n. 7, p. 601-607, Oct 2 2020.

ANEXOS
ANEXO A: Estratégia de busca

A1. Lista das bases de dados, estratégia de busca, e número de artigos recuperados.

Base	Estratégia de busca	n° artigos
PubMed	# Search 1: Pre-eclampsia "Pre-Eclampsia"[Title/Abstract] OR "Pre-Eclampsia"[Title/Abstract] OR "Preeclampsia"[Title/Abstract] OR "early onset pre eclampsia"[Title/Abstract] OR "early onset preeclampsia"[Title/Abstract] OR "late onset pre eclampsia"[Title/Abstract] OR "late onset preeclampsia"[Title/Abstract]) AND ("placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract])	42.558
	# Search 2: Placenta growth fator "placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract]	582
	#Search 3: #1 AND #2 ("Pre-Eclampsia"[Title/Abstract] OR "Pre-Eclampsia"[Title/Abstract] OR "Preeclampsia"[Title/Abstract] OR "early onset pre eclampsia"[Title/Abstract] OR "early onset preeclampsia"[Title/Abstract] OR "late onset pre eclampsia"[Title/Abstract] OR "late onset preeclampsia"[Title/Abstract]) AND ("placenta growth factor"[Title/Abstract] OR "factor placenta growth"[Title/Abstract] OR "growth factor placenta"[Title/Abstract])	110
Embase	# Search 1: Pre-eclampsia 'pre-eclampsia':ab,ti OR 'pre eclampsia':ab,ti OR 'preeclampsia':ab,ti OR 'early-onset pre-eclampsia':ab,ti OR 'early-onset preeclampsia':ab,ti OR 'late-onset pre-eclampsia':ab,ti OR 'late-onset preeclampsia':ab,ti	64.479
	# Search 2: Placenta growth fator 'placenta growth factor':ab,ti OR 'factor, placenta growth':ab,ti OR 'growth factor, placenta':ab,ti	744
	#Search 3: #1 AND #2 ('pre-eclampsia':ab,ti OR 'pre eclampsia':ab,ti OR 'preeclampsia':ab,ti OR 'early-onset pre-eclampsia':ab,ti OR 'early-onset preeclampsia':ab,ti OR 'late-onset pre-eclampsia':ab,ti OR 'late-onset preeclampsia':ab,ti) AND ('placenta growth factor':ab,ti OR 'factor, placenta growth':ab,ti OR 'growth factor, placenta':ab,ti)	136

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

ANEXO B: Artigos recuperados

A2. Resumo do total de artigos recuperados, incluindo a classificação final e justificativa de exclusão.

Referência	Título do artigo	Classificação
Liu M et al., 2021	Nested case-control study of corin combined with sFlt-1/PLGF in predicting the risk of preeclampsia	Incluído
Cui L et al., 2018	The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PLGF in preeclampsia	Incluído
Diguisto C et al., 2013	Second-trimester uterine artery Doppler, PIGF, sFlt-1, sEndoglin, and lipid-related markers for predicting preeclampsia in a high-risk population	Incluído
Myatt L et al., 2013	Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population?	Incluído
Robinson CJ et al., 2013	Association of maternal vitamin d and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe preeclampsia	Incluído
Ramma W et al., 2012	The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia	Incluído
Weed S et al., 2012	Examining the correlation between placental and serum placenta growth factor in preeclampsia	Incluído
de Vivo, A et al., 2008	Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia	Incluído
Kim S et al., 2007	Increased sFlt-1 to PIGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia	Incluído
Vatten LJ et al., 2007	Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia	Incluído
Zwahlen, M et al., 2007	First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels	Incluído
Robinson CJ et al., 2006	Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia	Incluído
Bersinger NA et al., 2005	Serum levels of macrophage colony stimulating, vascular endothelial, and placenta growth factor in relation to later clinical onset of pre-eclampsia and a small-for-gestational age birth	Incluído
Bersinger NA et al., 2004	Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies	Incluído
Chappell LC et al., 2002	A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia	Incluído
Livingston JC et al., 2001	Placenta growth factor is not an early marker for the development of severe preeclampsia	Incluído

Ong CYT et al., 2001	First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction	Incluído
Su YN et al., 2001	Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia	Incluído
Tidwell SC et al. 2001	Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia	Incluído
Krauss T et al., 2004	Prospective analysis of placenta growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia	Excluído, concentração de PlGF única em mulheres com PE, e de HELLP

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

ANEXO C: Qualidade metodológica

A3. Avaliação individual da qualidade metodológica dos estudos.

		Risk of bias										
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Overall
Study	Study 1	+	+	+	+	+	-	X	+	+	+	+
	Study 2	+	+	+	+	+	-	X	+	-	+	+
	Study 3	X	X	-	+	+	-	X	+	+	+	-
	Study 4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Study 5	+	X	+	+	+	-	+	+	-	+	+
	Study 6	+	X	+	+	+	+	+	+	X	+	+
	Study 7	+	+	+	+	+	-	X	+	+	+	+
	Study 8	X	X	X	+	+	+	+	+	+	+	+
	Study 9	+	+	+	+	+	-	X	+	+	+	+
	Study 10	+	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Study 11	+	X	+	+	+	-	X	+	+	+	+
	Study 12	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	Study 13	+	X	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	Study 14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Study 15	+	+	+	+	+	+	X	+	?	+	+
	Study 16	X	+	+	X	+	-	X	+	+	-	-
	Study 17	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Study 18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Study 19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

 High
  Unclear
  Low
  No information

Fonte: Elaborado pelo autor, através do programa Robvis (Generic), 2025.

ANEXO D: Resultado da avaliação JBI

A4. Resultado após aplicação da lista de verificação de avaliação crítica JBI para estudos de caso-controle.

Reference	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Liu M et al., 2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	PC	Não	Sim	Sim	Sim
Cui L et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	PC	Não	Sim	PC	Sim
Diguisto C et al., 2013	PC	PC	PC	Sim	Sim	PC	Não	Sim	Sim	Sim
Robinson CJ et al., 2013	Sim									
Ramma W et al., 2012	Sim	PC	Sim	Sim	Sim	PC	Sim	Sim	PC	Sim
Weed S et al., 2012	Sim	PC	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Kim S et al., 2007	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	PC	Não	Sim	Sim	Sim
Vatten LJ et al., 2007	PC	PC	PC	Sim						
Bersinger NA et al., 2005	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Chappell LC et al., 2002	Não	PC	Sim							
Ong CYT et al., 2001	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Livingston JC et al., 2001	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	PC	Sim	Sim	Sim
Tidwell SC et al. 2001	Sim									
Su YN et al., 2001	Sim									
Robinson CJ et al., 2006	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	PC	Sim	NA	Sim
Bersinger NA et al., 2004	PC	Sim	Sim	PC	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	PC
Myatt L et al., 2013	Sim									
de Vivo, A et al., 2008	Sim									
Zwahlen, M et al., 2007	Sim									
Cui L et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	PC	Não	Sim	PC	Sim

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

PC: pouco claro. NA: não aplicável. lista de verificação de avaliação crítica JBI para estudos de caso-controle: **D1.** Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles? **D2.** Os casos e controles foram pareados de forma adequada? **D3.** Os mesmos critérios foram utilizados para a identificação de casos e controles? **D4.** A exposição foi medida de uma maneira padronizada, válida e confiável? **D5.** A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles? **D6.** Fatores de confusão foram identificados? **D7.** Estratégias para lidar com fatores de confusão foram descritas? **D8.** Os desfechos foram avaliados de maneira padrão, válida e confiável para casos e controles? **D9.** O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo? **D10.** Foi utilizada uma análise estatística apropriada?

ANEXO D: Tabulação da qualidade metodológica

S5. Tabulação do resultado da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Referência	Qualidade metodológica
Liu M et al., 2021	Alta
Cui L et al., 2018	Alta
Diguisto C et al., 2013	Moderada
Robinson CJ et al. 2013	Alta
Ramma W et al., 2012	Alta
Weed S et al., 2012	Alta
Kim S et al., 2007	Alta
Vatten LJ et al., 2007	Alta
Bersinger NA et al., 2005	Alta
Chappell LC et al., 2002	Alta
Ong CYT et al., 2001	Alta
Livingston JC et al., 2001	Alta
Tidwell SC et al. 2001	Alta
Su YN et al., 2001	Alta
Robinson CJ et al., 2006	Alta
Bersinger NA et al., 2004	Moderada
Myatt L et al., 2013	Alta
de Vivo, A et al., 2008	Alta
Zwahlen, M et al., 2007	Alta
Liu M et al., 2021	Alta

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Nota: Alta: alta qualidade metodológica; Moderada: moderada qualidade metodológica.