




C A P Í T U L O 2

BIOMARCADORES GENÉTICOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA PRÉ- ECLÂMPsia: DESAFIOS E PERSPECTIVAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516102>

Aridenio Dayvid da Silva

<https://orcid.org/0000-0001-6817-8866>

Álisson Araujo Gomes

<https://orcid.org/0009-0009-7211-5687>

Gisele Meireles Silveira

<https://orcid.org/0009-0004-2924-0742>

Priscila Alcântara de Brito

<https://orcid.org/0009-0001-0606-7578>

AdriSSia Jeovana Almeida Pereira dos Santos

<https://orcid.org/0009-0003-0855-6951>

Letícia de Fátima Oliveira de Sousa

<https://orcid.org/0009-0007-5265-5091>

Geane Sales Bezerra

<https://orcid.org/0009-0007-2091-7704>

Túlio Augusto Nogueira Colares

<https://orcid.org/0009-0007-3487-3183>

Louhanna Pinheiro Rodrigues Teixeira

<https://orcid.org/0000-0001-9273-4084>

José Juvenal Linhares

<https://orcid.org/0000-0003-1356-4182>

Anderson Weiny Barbalho Silva

<https://orcid.org/0000-0003-4105-426X>

Gelton Fonteles

<https://orcid.org/0000-0002-3206-2033>

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença multifatorial e multissistêmica, específica da gestação, classicamente diagnosticada pela presença de hipertensão arterial associada à proteinúria, que se manifesta em gestante previamente normotensa, após a 20ª semana de gestação. Atualmente, também se considera PE quando, na ausência de proteinúria, ocorre disfunção de órgãos-alvo (FEBRASGO, 2019; ACOG, 2013). Clinicamente, a PE é definida por elevação da pressão arterial (>140/90 mmHg) e proteinúria que excede 300 mg/dia ou 2+ de proteína em um teste de fita isolado ou, ainda, 1+ de proteína em dois teste de fita, podendo estar associada a presença de sinais de gravidade clínica e/ou laboratorial, mesmo sem proteinúria e desaparecendo após o puerpério (SHENOY; KANASAKI; KALLURI, 2010; YOUNG; LEVINE; KARUMANCHI, 2010).

A PE é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materno-fetal, afetando de 5 a 8% das gestantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os distúrbios hipertensivos da gestação constituem importante causa de morbidade grave, incapacidade de longo prazo e mortalidade tanto materna quanto perinatal. Em todo o mundo, 10% a 15% das mortes maternas diretas estão associadas à PE/eclâmpsia. (FEBRASGO, 2019)

Estes altos índices de mortalidade materna são devidos, principalmente, às complicações maternas como: coagulação intravascular disseminada, síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), edema pulmonar, insuficiência renal aguda, descolamento prematuro da placenta, eclâmpsia, complicações hepáticas, tromboembolismo, entre outras (ZUGAIB, 2016; FEBRASGO, 2017). Observa-se que alguns fatores de risco aumentam a probabilidade do aparecimento dessa patologia como nuliparidade, diabetes mellitus; história familiar, hipertensão arterial crônica, PE em gestação anterior, entre outras (ZUGAIB, 2016).

Apesar do significado clínico da PE, o tratamento dessa desordem não mudou substancialmente com o passar do tempo, uma vez que os mecanismos subjacentes à sua etiopatogenia permanecem pouco elucidados. Assim, um desafio na atualidade seria identificar biomarcadores que detectassem essa síndrome, antes mesmo do aparecimento de suas manifestações clínicas, favorecendo alternativas para a prevenção e tratamento desta condição (SUN et al., 2019; TEIMOORI et al., 2019; YILMAZ et al., 2016; PINARBASI et al., 2020). Dessa forma, este capítulo possui como principal objetivo revisar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da pré-eclâmpsia correlacionando-os com os possíveis biomarcadores genéticos dessa doença.

FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPSIA

A etiologia da pré-eclâmpsia (PE) ainda não é totalmente compreendida, mas há consenso de que a placenta desempenha papel central nesse processo. Uma placentação anormal caracteriza-se pela interrupção da remodelação das artérias espirais maternas, levando à perfusão placentária insuficiente (ROBERTS; BELL, 2013; PARHAM, 2004). Estudos demonstram que a diferenciação deficiente do trofoblasto na PE resulta em fusão celular incompleta, formação de sinciotrofoblasto instável e invasão inadequada das artérias espirais (UZAN et al., 2011; KNERR; BEINDER; RASCHER, 2002). Esses eventos culminam em hipóxia placentária, ativação do sistema imune materno e resposta inflamatória exacerbada, comprometendo a placentação fisiológica (CUNHA et al., 2011; YOUNG; LEVINE; KARUMANCHI, 2010).

A cascata fisiopatológica decorrente envolve má perfusão placentária, geração de espécies reativas de oxigênio (EROS), desequilíbrio entre fatores pró e anti-angiogênicos, além de disfunção endotelial sistêmica materna (FERASGO, 2018). Nesse cenário, mecanismos epigenéticos também desempenham papel relevante: a metilação anormal do DNA é considerada o principal fator associado à PE, somando-se a alterações em modificações de histonas, como acetilação, e à regulação anômala de microRNAs e longos RNAs não codificantes em diferentes vias de sinalização, como ilustrado na figura 1 (KAMRANI et al., 2019).

Quando não tratadas, as mulheres grávidas com PE podem apresentar complicações como eclâmpsia, ruptura hepática, acidente vascular cerebral, edema pulmonar ou insuficiência renal, que podem ser letais (Dimitriadis et al., 2023; FEBRASGO, 2018). Além disso, a PE também está relacionada à restrição do crescimento fetal e ao parto prematuro devido, principalmente, a falta de suprimentos ao feto pela incorreta invasão vascular da decídua e miométrio (Figura 2). Crianças nascidas de mães com PE têm um risco aumentado de displasia broncopulmonar e paralisia cerebral, causadas por parto prematuro e por serem pequenas para a idade gestacional (Hansen et al., 2010).

Por ser uma síndrome sistêmica, há maior possibilidade de evoluir para situações de gravidade como eclâmpsia e síndrome HELLP. A eclâmpsia compreende a presença de crises tônico-clônicas generalizadas ou com quadro hipertensivo, podendo ocorrer durante o parto e perdurar até cerca de dez dias depois (Dimitriadis et al., 2023; Belay; Wudad, 2019). A causa exata das convulsões pode estar relacionada ao vasoespasma cerebral com isquemia local, a encefalopatia hipertensiva com hiperperfusão, a edema vasogênico e a lesão endotelial (Zugaib; Pulcineli, 2016; Wright, 2017). Já a síndrome HELLP é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados à hemólise microangiopática, sendo este o principal fator característico da síndrome, à trombocitopenia e de alterações nos testes de função hepática (Ferrazzi et al., 2017; Sánchez).

As causas da PE não são claras e, apesar do seu significado clínico, o tratamento dessa desordem não mudou substancialmente com o passar do tempo, uma vez que os mecanismos subjacentes à sua etiopatogenia permanecem pouco elucidados. As hipóteses de que a causa da PE é pelo menos parcialmente genética é amplamente sugerida. Assim, um desafio na atualidade seria identificar biomarcadores moleculares que detectassem essa síndrome antes mesmo do aparecimento de suas manifestações clínicas ou padrões genéticos relacionados, favorecendo alternativas para a prevenção e tratamento (Sun et al., 2019; Teimoori et al., 2019).

Estudos pioneiros sugeriram que as causas genéticas da PE estariam relacionadas a um único gene dominante atuando na mulher (Arngrimsson; Bjornsson; Gelrason, 1995). Porém, outros teorizaram que o genótipo materno seria o principal responsável pela suscetibilidade de desenvolvimento da desordem, mas haveria uma pequena parte sendo desempenhada pelo genótipo fetal (Cooper; Brennecke, 1993). No mais, investigações indicam que a PE está sob controle genético multifatorial (Buurma et al., 2013; Chang; Seow, Chen, 2023). Acredita-se que a pré-eclâmpsia resulte de uma complexa interação entre componentes genéticos e fatores ambientais.

A evidência de um componente genético vem de estudos familiares, que mostraram que a PE é relativamente comum entre filhas e irmãs de mulheres com PE (Esplin et al., 2001). Além disso, a prevalência de pré-eclâmpsia difere entre vários grupos étnicos (Steegers et al., 2010). No entanto, a genética subjacente é complexa e atualmente não está claro quais genes estão envolvidos e como as variantes genéticas individuais contribuem para a PE.

CONCEITO DE BIOMARCADORES GENÉTICOS

Biomarcador Genômico (GB) é definido como uma característica de DNA ou RNA que é um indicador de processos fisiológicos normais, processos patogênicos ou, ainda, de uma resposta a intervençãoista, podendo advir de formas terapêuticas ou de outra natureza. Nesse sentido, o DNA pode apresentar diferentes características, entre as quais incluem polimorfismos de nucleotídeo único, variabilidade de repetições de sequências curtas e modificação de DNA. Enquanto as características observadas no RNA incluem sequência e níveis de expressão de RNA, processamento de RNA como por exemplo, splicing e edição. Portanto, um biomarcador genômico deve refletir a expressão de um gene, a função de um gene ou regulação de um gene (NOVELLI et al., 2008).

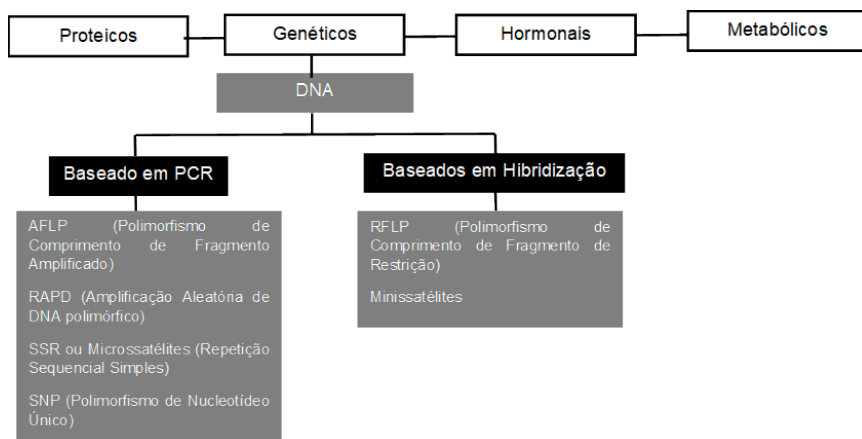
Os biomarcadores genéticos são elementos relevantes para o fornecimento de uma visão detalhada sobre as alterações fisiológicas de um organismo. Nesse sentido, podem ser identificados em testes genéticos, que visa buscar alterações em cromossomos, genes ou proteínas, sendo destinados à investigação de alterações

associadas a doenças hereditárias. Desse modo, a importância desses testes se pauta em confirmar ou descartar uma possível condição genética ou ajudar a mensurar a probabilidade de um portador desenvolver ou transmitir uma doença genética (NOVELLI et al., 2008).

A compreensão acerca da etiopatogenia das doenças em nível molecular contribui para a expansão de novos meios para a particularização de doenças, diagnóstico precoce, além de desenvolvimento de novos medicamentos. Por isso, é necessário diferenciar os testes genéticos para diagnóstico e prognóstico dos testes com fins farmacológicos. Os primeiros são destinados a identificar mutações genéticas precursoras de enfermidades ou polimorfismos que designam maior suscetibilidade da doença se manifestar, esses aspectos contribuem para enrobustecer uma melhor classificação da doença e desenvolvimento clínico mais informado. Enquanto os testes genéticos realizados para fins farmacogenômicos revelaram características de DNA e RNA relacionadas às respostas medicamentosas e, com isso, possibilitaram orientar terapias molecularmente direcionadas e personalizadas, ou para avaliar se a resposta terapêutica se mostra eficaz. (ZAMORA-OBANDO et al., 2022)

Classificação dos biomarcadores quanto a sua natureza

Os biomarcadores podem ser tanto genéticos, quanto proteicos, hormonais e metabólicos, são sinalizadores das alterações dos processos fisiológicos de um organismo. Assim, os biomarcadores proteômicos, são encontrados no sangue, fluidos ou nos tecidos e apresenta grande relevância para catalogar marcadores tumorais, como antígeno prostático específico (PSA) é utilizado na triagem do câncer de próstata (LINO et al., 2024). Já os biomarcadores hormonais são secretados pelas glândulas endócrinas e atuam regulando diversas funções do organismo, sendo importantes para o diagnóstico de doenças como diabetes e obesidade (MENEZES et al., 2022). Em relação aos biomarcadores metabólicos, são pequenos substratos ou produtos do metabolismo celular, possuem origem lipídica, glicídica ou proteica, cuja concentração pode estar alterada. Como foco, os biomarcadores genéticos incluem mutações no DNA, variações no número de cópias, polimorfismos de nucleotídeo e alterações epigenéticas, possuindo então diversas tecnologias para manipular e analisar tais marcadores (LINO et al., 2024).



Esquema 1 – Classificação dos biomarcadores quanto a sua natureza.

Adaptado de FALEIRO, 2007.

Classificação dos Biomarcadores Moleculares quanto a sua função

A Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) e o Instituto Nacional de Saúde (NIH, *National Institutes of Health*) definiram de forma precisa os biomarcadores nos diferentes contextos de uso, pois, tornou-se imprescindível estabelecer definições claras para manter uma comunicação eficiente entre as diferentes áreas, para que a interligação entre as disciplinas seja apropriada (ZAMORA-OBANDO *et al.*, 2022).

Classificação	Definição	Propósito dos Biomarcadores
Suscetibilidade/risco	Indica o potencial de desenvolvimento de uma enfermidade, na qual o paciente não está clinicamente diagnosticado.	Orientar ações preventivas, como mudanças no estilo de vida e dieta
Predição	É estabelecida em indivíduos que já apresentam diagnóstico para uma condição médica	Avaliar a resposta de um indivíduo diante de um tratamento, medicamento ou agente ambiental
Segurança	Está presente durante uma exposição a agentes ambientais ou químicos que podem alterar a tradução de proteínas ou metabólitos	Indicar a presença e extensão de efeitos adversos (geralmente tóxicos) após a exposição a uma terapia ou agente ambiental.
Diagnóstico	Permite a avaliação tanto qualitativa, quanto quantitativa de uma doença, além de relacionar diversas patologias anteriormente confirmadas às condições individuais e do meio.	Tornar tal diagnóstico menos invasivo, uma vez que podem ser avaliados em matrizes de fácil obtenção como sangue, saliva e urina, evitando a necessidade de uma possível biópsia

Farmacodinâmico/ resposta e monitoramento	Permite compreender as alterações bioquímicas em indivíduos ou de um grupo, que ocorrem durante ou após a exposição a um produto médico ou agente ambiental.	Estabelecer bases fundamentadas para o desenvolvimento de medicamentos e para orientar estudos clínicos de dose-resposta na farmacoterapia
Ambientais	Avalia a exposição do paciente ao meio ambiente e aos agentes nocivos que pode ser mensurada através de biomarcadores que apresentam alterações a níveis molecular e celular	Prevenir danos à saúde originários de contaminantes presentes no ambiente, assim como a definir os níveis de exposição não prejudiciais aos indivíduos

Tabela 1 – Classificação dos biomarcadores quanto a sua função

Adaptado de ZAMORA-OBANDO et al., 2022.

PRINCIPAIS MARCADORES GENÉTICOS ESTUDADOS NA PRÉ-ECLÂMPسيا

A partir de dados epidemiológicos que indicam a natureza familiar da pré-eclâmpsia (PE) é possível sugerir o papel central que a genética assume na etiopatogenia da doença. As bases genéticas exatas ainda são desconhecidas, podendo ser mendeliana, poligênica/multifatorial ou mitocondrial. Fato é que as evidências reunidas até o momento descartam a hipótese de um único gene. Portanto, é necessário considerar os genótipos materno, fetais e paternos, além de fatores ambientais e maternos predisponentes.

Os principais marcadores genéticos estudados na pré-eclâmpsia refletem essa origem multifatorial e complexa, a seguir comentaremos sobre os mecanismos moleculares e celulares de maior destaque na pré-eclâmpsia.

A PE é um processo de estresse no sincício trofoblasto (STB) secundário a má perfusão materna (REDMAN et al., 2005). No estágio inicial da placentação, a proteína **Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A)** desempenha um papel crucial na disfunção da implantação placentária. Isso ocorre porque os níveis do VEGF-A, em condições de hipóxia, estão geralmente diminuídos na circulação materna. Essa condição pode ser explicada por um polimorfismo genético do VEGF-A que resulta em uma placentação deficiente, o que pode levar ao desenvolvimento precoce da pré-eclâmpsia. Em um estudo recente, Chiang et al. apontou que esse biomarcador é regulado pela molécula de RNA circular (CircRNA) em sua via de sinalização CircRNA_06354. A expressão anormal dessa molécula nas células placentárias, diferindo dos níveis encontrados no sangue das mesmas mulheres, sustentou a associação da superexpressão do CircRNA_06354 com a inibição da invasão, migração e formação de túbulos pelas células trofoblásticas em direção ao endométrio durante o início da pré-eclâmpsia, mesmo esse aumento não se traduzindo em elevação dos níveis circulantes de VEGF-A por consenso.

Ainda com relação ao processo de angiogênese placentária, o Fator **Solúvel tipo Tirosina-quinase (sFlt-1)** é um antagonista circulante ao VEGF e também está presente na circulação materna. O seu aumento de concentração correlaciona-se à redução da invasão trofoblástica e a lesão endotelial sistêmica que precede o aparecimento de sinais clínicos da pré-eclâmpsia, estando seu nível diretamente relacionado à gravidade da doença. Geneticamente, a sua expressão está relacionada ao aglomerado de microRNAs do cromossomo 19 (C19MC) que aparecem por volta da 5ª semana de gestação. Diferentes tipos de miRNAs do C19MC possuem funções variadas, sendo que alguns são essenciais para uma placentação adequada e atuam seletivamente na atenuação da migração dos trofoblastos humanos. A desregulação do C19MC impacta a diferenciação trofoblástica, invasão e angiogênese. Mais especificamente, A superexpressão de miR-517a/b/c nos trofoblastos extravilosos primários do primeiro trimestre resulta na redução da invasão trofoblástica e no aumento da liberação da proteína antiangiogênica sFlt-1 (CHIANG et al., 2024).

Outro regulador da angiogênese placentária é o **Fator de Crescimento Placentário (PLGF)**, uma glicoproteína da família do VEGF. Seu desequilíbrio na PE tem base genética multifatorial que envolve polimorfismos genéticos individuais, variantes nos genes de receptores de PLGF e alterações funcionais de fatores de transcrição (SORICE et al., 2012; RUGGIERO et al., 2021; LECARPENTIER et al., 2020). Em gestantes com PE, a diminuição do PLGF ocorre principalmente devido ao aumento de sFlt-1 circulante, que se liga ao fator de crescimento placentário reduzindo sua fração livre funcional (CHAPPEL et al., 2020). Nesse cenário, variações nos níveis de PLGF ou na relação sFlt-1/PLGF têm se mostrado de grande utilidade, sobretudo para descartar o diagnóstico de pré-eclâmpsia em situações suspeitas. Além disso, em casos específicos, também podem funcionar como ferramenta complementar para confirmar pré-eclâmpsia grave, especialmente naqueles em que há risco de evolução para a necessidade de interrupção da gestação em até 14 dias (Chappel LC, 2013 *apud* Korkes HA 2025, p. 12).

Em cenário clínico a razão sFlt-1/PLGF < 38 praticamente exclui pré-eclâmpsia por uma semana, enquanto valores > 85 antes de 34 semanas ou > 110 após 34 semanas sugerem fortemente a doença, e resultados intermediários requerem correlação clínica para confirmação diagnóstica (COSTA et al., 2022). Já, utilizando o PLGF de forma isolada, resultados < 100 pg/mL é altamente sugestivo de pré-eclâmpsia; em resultados limítrofes, caso a suspeita clínica permaneça, o diagnóstico deve ser considerado, e, se for afastado, a gestante precisa de reavaliação clínica em no máximo uma semana (NICE, 2022).

A **Proteína Plasmática Associada à Gravidez (PAPP-A)**, uma glicoproteína derivada do trofoblasto, atua na ligação de Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGF). Este biomarcador sérico é utilizado no primeiro trimestre de gestação

para prever a pré-eclâmpsia, fazendo parte do algoritmo de screening recomendado pela Fetal Medicine Foundation (FMF) - junto a pressão arterial materna, índice de pulsatilidade da artéria uterina e níveis de PIGF - (TZANAKI et al., 2025). Diversos estudos e meta-análises demonstram que níveis reduzidos de PAPP-A no primeiro trimestre estão associados a maior risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia, tanto de início precoce quanto tardio, embora o valor preditivo seja mais robusto para casos de início precoce (KUC et al., 2013). As variantes genéticas no gene da PAPP-A afetam tanto a quantidade quanto a atividade da proteína. Entre os polimorfismos mais estudados, o rs7020782 está associado a menor atividade proteolítica e redução da liberação de IGF (BØTKJÆR et al., 2019) enquanto o Cys327Cys aparece com maior frequência em pacientes com PE, sugerindo predisposição genética para complicações gestacionais (MURAVSKÁ et al., 2011). Em modelos animais, a ausência total de PAPP-A compromete o crescimento fetal devido à falta de clivagem de IGFBP-4, que regula a biodisponibilidade do IGF e, por consequência, o crescimento e desenvolvimento placentário e fetal (CONOVER et al., 2004). Em conjunto, essas evidências mostram que alterações genéticas no gene PAPP-A impactam diretamente o eixo IGF e estão intimamente ligadas ao risco de distúrbios como a pré-eclâmpsia. Entretanto, comparando o desempenho isolado da PAPP-A com outros marcadores, como o PIGF, não é demonstrado ganho adicional relevante, sendo inferior aos outros biomarcadores na detecção da PE precoce (WAH et al. 2022). Portanto, seu uso deve ser considerado apenas em algoritmos multiparamétricos.

Outro marcador sérico de importância é a **Desintegrina e Metaloprotease 12 (ADAM-12)**. Assim como a PAPP-A, essa molécula é secretada pela placenta e atua sobre IGFs na circulação materna do primeiro trimestre. Por ser da família de proteases que exerce um papel importante na invasão trofoblástica e nos papéis subsequentes de proliferação e manutenção, seus níveis reduzidos são também associados à fisiopatologia da PE de início precoce (CHRISTIANS et al., 2016). Há evidências de que o ADAM-12 seja regulado por microRNAs, mais especificamente o MiR-135b-5p, que induz à supressão da invasão trofoblástica e aceleram sua apoptose (SUN et al., 2023). Apesar das associações consistentes entre os níveis do primeiro trimestre e o desenvolvimento subsequente da doença, ainda há poucos estudos sobre como ela e seus substratos IGF influenciam a migração e invasão celular, como são reguladas e quais são os mecanismos que explicam essas associações com a doença (CHRISTIANS et al., 2016).

Ademais, outro biomarcador que pode ser promissor é a **Proteína Placentária 13 (PP-13)**, também chamada de galectina-13. A PP-13 é expressa pelo sinciotrofoblasto e está envolvida na implantação placentária, remodelamento arterial materno e no processo inflamatório placentário. A sua importância aumenta quando citamos seu papel na tolerância imunológica ao feto, por meio da promoção de apoptose de

leucócitos maternos 19. Em condições ideais essa proteína promove vasodilatação que reduz a resistência vascular uterina provendo um fluxo sanguíneo adequado ao desenvolvimento placentário e crescimento fetal. No estado de PE, os níveis de PP-13 encontram-se reduzidos no primeiro trimestre, indicando uma disfunção na sua expressão e liberação, podendo servir como um marcador diagnóstico valioso, especialmente nas formas precoces (VASILHACE et al., 2022; THAN et al., 2014). Polimorfismos genéticos levam a variantes no gene LGALS13 - que codifica essa proteína placentária - por meio de alguns mecanismos, sendo os principais: deleção de timina na posição 221 (DELT221) e polimorfismos no genótipo "A/C" na posição -98 do promotor do gene. Essas mudanças seriam responsáveis pela menor expressão de PP-13 e pela diminuição da função imunorreguladora da proteína, aumentando o risco de desenvolvimento de PE.

Em resumo, esses são os principais biomarcadores estudados hoje na predição de Pré-Eclâmpsia, apesar de haver muitos ainda em pesquisa que podem se demonstrar promissores no futuro. No contexto brasileiro, de acordo com a FEBRASGO, a utilização desses marcadores no acompanhamento pré-natal ainda não é viável, tendo em vista que a sensibilidade desses testes ainda é baixa. Portanto, segue a recomendação da OMS para a predição de PE ser baseada na história clínica da paciente.

TECNOLOGIAS E METODOLOGIAS DE DETECÇÃO

A respeito das técnicas e metodologias de detecção dos genes estudados é necessário ressaltar que inúmeras técnicas existem atualmente e a tendência é que essas técnicas avancem cada vez mais ao longo dos anos, pois o avanço na identificação de biomarcadores genéticos para a pré-eclâmpsia (PE) é fortemente dependente da evolução das metodologias de detecção. Diante disso, é importante começar explicando as técnicas mais clássicas que foram amplamente utilizadas para detectar variantes relacionadas com a suscetibilidade de manifestação da doença, porém mesmo com boa aplicabilidade, apresentam limitações quanto à sensibilidade, reprodutibilidade e custo-benefício em larga escala. Diante do exposto, tais técnicas são obtidas a partir de marcadores moleculares e são baseadas nas mutações da sequência de nucleotídeos dentro do genoma do indivíduo e são os marcadores mais confiáveis disponíveis (Yang et al., 2013).

O marcador RFLP (Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição) permite substituições, inserções, deleções, duplicações e inversões de bases de nucleotídeos em todo o genoma e funciona a partir da digestão enzimática do DNA genômico de diferentes indivíduos, o que forma fragmentos de DNA de tamanhos variados que são separados por análise eletroforética, posteriormente são hibridizados com sondas homólogas radioativas ou quimioluminescentes e expostos a um filme de raios X (Yang et al., 2013).

O AFLP (Polimorfismo de Comprimento de Fragmento Amplificado) é formado também a partir da digestão enzimática seguida por ligações dos fragmentos digeridos com adaptadores sintéticos e amplificados, essa técnica é feita com primers específicos e complementares ligados a uma sequência seletiva nos adaptadores, posteriormente ocorre a separação subsequente dos fragmentos amplificados que são visualizados por autorradiografia (Blears; De Grandis; Lee; Trevors, 1998).

O marcador de DNA microssatélite, SSRs consistem em sequências repetidas comuns em genomas eucarióticos formados, geralmente, por até 6 pares de bases (pb) repetidos, tais repetições contêm sequências importantes para a regulação da expressão gênica e os motivos de suas repetições são altamente variáveis entre diferentes espécies e até mesmo entre diferentes indivíduos da mesma espécie, o que permite projetar primers ao amplificar as sequências de repetição do núcleo por meio de PCR (Tautz, 1989).

Os marcadores SNPs formam regiões codificantes e não codificantes do genoma e são vitais na variação gênica, também são abordagens preferidas na genotipagem por sua estabilidade, pois consistem em uma sequência polimórfica gerado por mutação, geralmente de transições de nucleotídeos na sequência de DNA, a técnica de análise é composta de uma hibridização dos fragmentos de DNA que gera marcadores bialélicos que indicam polimorfismo específico em dois alelos de uma população, isso permite detectar variantes associadas à suscetibilidade da doença, oferecendo boa aplicabilidade (Yang et al., 2013).

Outro método recente e promissor surgiu a partir dos anos 2000 quando foram incorporadas tecnologias de alto rendimento que consistem na análise do genoma de uma superfície sólida com milhares de fragmentos de DNA conhecidos buscando encontrar alterações nas cópias dos genes, mutações e outras modificações que podem afetar a função genética (Yang et al., 2013), essa tecnologia de alto rendimento associado ao estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS) permite encontrar variantes genéticas associadas à pré-eclâmpsia, além de viabilizar o desenvolvimento de pontuações de risco poligênico (PRS) que podem ser usadas para rastrear possíveis complicações ou eventos relacionados à hipertensão crônica como a pré-eclâmpsia (Nurkkala et Al., 2023).

Nesse sentido, tais marcadores de DNA são detectados por diferentes métodos, sendo amplamente utilizados a hibridização e a reação em cadeia da polimerase (PCR). A técnica PCR consiste em uma amplificação bem sucedida de uma sessão do DNA, assim, o biomarcador poderá ser detectado mesmo que esteja em quantidades mínimas (AMITEYE, 2021). Além disso, a técnica de hibridização possibilita localizar com precisão um gene, observar sua distribuição em uma população celular e relacioná-los com seus processos patológicos. Nessa reação ocorre o pareamento de

nucleotídeos de DNA e/ou RNA através de sondas sintetizadas de forma rigorosa, posteriormente são marcadas com radioisótopos ou materiais não radioativos para a sua introdução em uma molécula de ácido nucleico (SILVA-VALENZUELA et al., 2006).

DESAFIOS ATUAIS

A identificação de biomarcadores genéticos para o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia (PE) tem apresentado avanços significativos, mas ainda há inúmeros desafios a serem superados antes de alcançar a aplicação clínica de rotina. Primeiramente, é importante destacar a PE como uma condição heterogênea, com perfis clínicos diversos, como o início precoce (<34 semanas), as formas com restrição de crescimento intrauterino e as associações com comorbidades maternas, o que dificulta a descoberta de marcadores universais e a validação consistente de limites de corte entre diferentes coortes (TOMKIEWICZ; DARMOCHWAŁ-KOLARZ, 2024). Embora biomarcadores angiogênicos como sFlt-1/PIGF já sejam utilizados para suporte diagnóstico, os marcadores genéticos ainda carecem de validação robusta em coortes amplas e multicêntricas (LIU et al., 2022).

Na esfera genômica, as pontuações de risco poligênico (PRS) têm mostrado associação com predisposição genética à hipertensão e ao risco de PE, particularmente as formas graves. Um estudo com quase 140 mil mulheres observou hazard ratios significativos para hipertensão gestacional e PE ao comparar grupos com diferentes PRS (NURKKALA et al., 2023), e outro estudo originado na coorte Tohoku (TMM BirThree) apontou que os PRS maternos de pressão arterial (SBP e DBP), e até paternos externamente, adicionam valor preditivo além dos preditores clínicos, especialmente o DBP-PRS calculado via LDpred2 (OHSETO et al., 2025). Apesar dessas associações, os ganhos incrementais permanecem modestos, e sua generalização é limitada pela predominância de populações europeias nesses estudos, o que reforça a necessidade de ajustar os PRS para diferentes grupos étnicos e combiná-los com dados clínicos e laboratoriais.

As abordagens epigenômicas baseadas em metilação de cfDNA têm se destacado pela capacidade de capturar alterações placentárias precoces. Estudos recentes identificaram padrões de metilação diferenciados entre gestantes com e sem PE, com AUC de aproximadamente 0,75 em algumas coortes, especialmente nas formas de início precoce (BAETENS et al., 2024). No entanto, essas evidências ainda são preliminares, geralmente baseadas em coortes de pequeno tamanho e com variabilidade significativa nos protocolos de amostragem e análise. Nesse sentido, destacam-se desafios técnicos como a baixa fração fetal no plasma materno, ruídos de fundo e a necessidade de padronização bioinformática antes da aplicação clínica desse método em larga escala (YU et al., 2024).

Investigações envolvendo microRNAs circulantes (miRNAs) placenta-específicos também têm apresentado resultados promissores, com miR-181 identificado como potencial preditor em meta-análise recente. No entanto, há baixa convergência entre os painéis de assinatura, além da falta de padrões de normalização, variabilidade entre tipos de amostras (soro **vs** plasma) e momentos gestacionais diferentes (KOUSHKI *et al.*, 2025). A ausência de padronização e clareza nos pontos de corte impede que os resultados sejam traduzidos para a prática clínica.

Outro desafio central é a transição do estágio de descoberta para a implementação clínica, com muitos estudos ainda em fase exploratória. Grande parte utiliza amostras pequenas, validação interna e falta de ensaios prospectivos com validação externa. Poucos estudos avaliam métricas de utilidade clínica, como reclassificação de risco ou impacto em desfechos materno-fetais, limitando a relevância prática desses achados (BAETENS *et al.*, 2024; YU *et al.*, 2024).

A integração multimodal, combinando dados clínicos, laboratoriais e ômicos, é a abordagem mais promissora para o diagnóstico precoce, mas é vulnerável a sobreajuste (overfitting), especialmente em coortes pequenas ou sem padronização metodológica entre centros (BAETENS *et al.*, 2024). Modelos baseados em aprendizado de máquina precisam demonstrar ganho real em utilidade clínica, custo-efetividade e aplicabilidade.

A equidade genética e epidemiológica representa outra lacuna crítica. Muitas descobertas derivam de populações de ascendência europeia (NURKKALA *et al.*, 2023), com restrita generalização para contextos miscigenados como o Brasil. Isso enfatiza a necessidade de consórcios multicêntricos globais que incluam diversidade genética, técnica e ambiental.

Há também barreiras práticas significativas: testes genômicos e epigenômicos exigem infraestrutura técnica, bioinformática e recursos financeiros ainda pouco presentes em larga escala, sobretudo em regiões de maior incidência de PE (MACDONALD *et al.*, 2021). A justificativa para implementação deve incluir comparações com métodos consolidados como rastreamento clínico, doppler, marcadores angiogênicos e avaliação de custo-efetividade.

Por fim, aspectos éticos e regulatórios emergem com o uso crescente de dados genéticos maternos, fetais e paternos. Questões relativas a consentimento informado ampliado, retorno de resultados incidentais, governança de dados e implicações futuras, como o risco cardiovascular materno, exigem clareza e protocolos éticos robustos (HORN; HALL; LUCAUSSEN, 2024).

Em resumo, embora a epigenômica de cfDNA e as assinaturas de miRNAs, principalmente, tenham potencial significativo, a aplicação clínica dos biomarcadores genéticos para diagnóstico precoce de PE apresenta desafios, como a heterogeneidade biológica, a falta de estudos prospectivos multicêntricos, a ausência de padronização,

a deficiência de validações externas, as limitações técnicas ou logísticas e as questões éticas. Sob essa ótica, superar essas barreiras requer colaboração multidisciplinar, investimentos em estudos longitudinais multicêntricos, padronização metodológica e tecnologias acessíveis, a fim de reduzir o impacto da PE na saúde materno-fetal.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A respeito das perspectivas futuras é necessário analisar o cenário de aplicação do conhecimento adquirido com esse estudo para projetar os impactos a longo e médio prazo. O conhecimento genético permite identificar a predisposição precoce na população alvo ao delimitar e reconhecer painéis genéticos compatíveis que contenham os biomarcadores por esse estudo investigados e a partir daí complementar os algoritmos de classificação de risco atuais para cada paciente durante, antes e até mesmo após a gestação, e pode, contribuir para subsidiar o aconselhamento pré-concepcional e a otimização da saúde (Honigberg et al., 2023).

Atualmente, mesmo com a limitação das evidências disponíveis de qualidade e quantidade sobre a eficácia dos testes genéticos, recomendações respaldadas em evidências já estão disponíveis para algumas aplicações genômicas que podem reduzir a morbidade e a mortalidade, e muitas outras devem surgir na próxima década que podem ser aplicados em programas de triagem populacional feitos por profissionais de saúde pública e em ambientes de atenção primária para detecção precoce de casos e intervenção para efetuar mudanças comportamentais (Marzuillo et al., 2014).

Nesse contexto, embora não existam ainda disposições baseadas em marcadores genéticos específicos aplicados clinicamente, o conceito está em desenvolvimento dentro da genômica preditiva, o estudo genético possibilita aprimorar o que muitos apostam ser o futuro da medicina com o cuidado individualizado e personalizado, visto que o estudo busca traços individuais com expressões e interações diferentes em cada mulher e de acordo com cada realidade de cuidado, logo a assistência em saúde se torna mais completa e precisa tanto na prevenção quanto no próprio cuidado em fase ativa da doença já que agora sabe-se exatamente contra o que estão lutando e como derrotá-lo revolucionando também os tratamentos e abrindo portas para diversas parcerias e descobertas em saúde, em conjunto, esses achados podem ter implicações para o avanço na predição, prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia (Honigberg et al., 2023).

Além disso, com esse estudo é possível estimular a exploração de alvos moleculares para terapias inovadoras que restauram o equilíbrio angiogênico materno-fetal e reduzem a lesão endotelial através do desenvolvimento de algoritmos que podem indicar profilaxia personalizada com aspirina ou estratégias de acompanhamento intensivo para gestantes (Wang et al., 2022). Além disso, a partir desses estudos

pode-se associar fatores de risco modificáveis ou não e fatores protetores que possam contribuir ou evitar o surgimento da pré-eclâmpsia em gestantes, bem como aumentar o nível de evidência das recomendações em saúde traçando alvos terapêutico para modulação direta ou indireta na prevenção e/ou tratamento da pré-eclâmpsia (Honigberg et al., 2023). Diante do cenário personalizado do cuidado, o estudo desses genes e fatores de risco associados podem guiar e contribuir com a expansão de estudos mais avançados e robustos sobre o papel de outros determinantes séricos como a vitamina D e Cálcio, além de estimular soluções mais acessíveis, simples, mais conservadoras e menos invasivas de prevenção da pré-eclâmpsia como suplementações individualizadas e controle dos níveis séricos dessas substâncias de forma mais atenta (Ushida et al., 2025) e (Gunabalasingam et al., 2023).

Outra contribuição importante dessa pesquisa é refinar e ampliar uma base de dados mundial carente de pesquisas que investigam as populações latino-americanas, africanas e indígenas, visto que atualmente a maioria dos estudos de associação genética foram feitos em países europeus ou asiáticos, o que limita a generalização e envia os dados achados até então por não refletir a população real mundial, portanto esse estudo contribui também diretamente para futuramente garantir a equidade em saúde de precisão para comunidades racializadas (Valiani et al., 2023). Além disso, não existe um padrão único de ouro pelo qual a população e o desenho do estudo devem ser selecionados, além de que os testes genéticos preditivos precisam ser avaliados em populações representativas para o uso pretendido, portanto, a heterogeneidade da população estudada é de grande importância, pois a expressão genética é também influenciada pelos fenômenos ambientais e até mesmo sociais, assim, tendo como público estudado pessoas de diversas classes sociais, etnias, profissões, níveis de escolaridade é possível observar o comportamento genético de cada subgrupo analisado e personalizar ainda mais o cuidado desde a primeira consulta do pré-natal ou até mesmo antes disso (Janssens e van Duijn, 2009).

Ademais, bons biomarcadores têm o potencial de aumentar a precisão no diagnóstico e na classificação de doenças, bem como no monitoramento terapêutico, e a sua combinação de múltiplos aprimora a sensibilidade e especificidade dos testes e possibilita compreender interações entre genética e ambiente (nutrição, infecções, poluição, desigualdade socioeconômica) e os recentes avanços tecnológicos em genética, genômica, proteômica e bioinformática oferecem uma grande oportunidade para a descoberta de biomarcadores (Collins et al., 2006). No entanto, a qualidade de um bom biomarcador depende da sua alta especificidade com sensibilidade preservada, o que os torna difíceis de encontrar para muitas doenças e faz com que os pesquisadores combinem um grande número de biomarcadores, cada um dos quais, isoladamente, pode não oferecer especificidade e sensibilidade satisfatórias,

o que levanta o questionamento a respeito da demanda de mais pesquisas com banco de dados mais heterogêneos e complexos que permitam observar padrões genéticos dentro de populações ou subgrupos dessas populações e assim descobrir possíveis biomarcadores confiáveis e específicos de forma isolada que possam nortear o rastreio e terapêutica de pré-eclâmpsia de forma específica, assertiva, respaldada por evidências científicas e bem direcionada (Collins et al., 2006).

APLICAÇÕES ÉTICAS E SOCIAIS

O estudo genômico é um campo relativamente novo, mas seus benefícios já são vistos cotidianamente no mundo inteiro, principalmente no que se refere à saúde pública. Na medicina, a genômica humana é utilizada para prevenir, diagnosticar, monitorar e tratar condições de base genética por meio de tecnologias que permitem avaliar a sensibilidade ou predisposição de doenças, diferenciar mutações de linha germinal ou somática, selecionar medicações com base nos determinantes genéticos do metabolismo entre outras inúmeras possibilidades. Porém, as dimensões éticas, jurídicas e sociais devem ser consideradas quando tocamos nesse assunto, pois criam riscos consideráveis se utilizadas de forma inadequada ou para fins que configurem abuso de direito. Pensando nisso, a OMS, instituições internacionais e o próprio governo encontram-se em constante elaboração de normas técnicas para a utilização de informações genômicas a fim de regular o compartilhamento, a publicação e a alocação de créditos dos dados genômicos (Relatório do Conselho Científico da OMS, 2024).

No contexto da Pré-Eclâmpsia (PE), devemos apontar os aspectos éticos da genotipagem relacionados à reprodução humana e à antecipação de doenças multifatoriais no âmbito das diferentes realidades sociais em que as gestantes estão inseridas. Considerando essa complexidade de fatores, o estudo sobre o processo saúde-doença, principalmente no Brasil, tem que levar sempre em consideração o conceito de vulnerabilidade na determinação de epidemiologia clínica, ou seja, buscar integrar as condições individuais - como gênero, idade, origem familiar, escolaridade e acesso a serviços e bens sociais - na saúde reprodutiva (QUEIROZ, 2018).

Atualmente, no acompanhamento pré-natal já é feita a triagem de gestantes hipertensas e/ou com fatores de risco para desenvolver pré-eclâmpsia com base na história clínica da paciente (FEBRASGO, 2018). Nesse cenário, considerando os biomarcadores já citados anteriormente, introduzir novos testes nessa rotina deve levar em conta o binômio risco-benefício no que diz respeito a: custos elevados ao sistema de saúde, limitações de sensibilidade e o estresse e ansiedade causados por mais procedimentos durante a gestação, principalmente se forem considerados invasivos. Portanto, fica em aberto a questão sobre até onde seria benéfico aprofundar

esse nível de rastreamento, uma vez que apesar dos indícios de que esses marcadores tenham papel central na fisiopatologia da doença, ainda há uma escassez de recursos para oferecer suporte materno diante do quadro de desfechos negativos que um rastreamento mais amplo pode trazer.

Por fim, o que pode ser considerado atualmente é que, independente da estratégia de predição adotada, deve-se sempre garantir que as gestantes tenham acesso a informações claras sobre os procedimentos de intervenção e monitoramento aos quais forem submetidas, garantindo assim a transparência sobre resultados, limitações, opções de manejo e desfechos maternos e fetais a curto e longo prazo (WRIGHT et al., 2020).

REFERÊNCIAS

TOMKIEWICZ, J.; DARMOCHWAŁ-KOLARZ, D.. Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: A comprehensive review. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 30, p. e944104, 2024.

LIU, Y. *et al.* Identificação e validação de uma assinatura diagnóstica de cinco genes para pré-eclâmpsia. **Frontiers in genetics**, v. 13, p. 910556, 2022.

NURKKALA, J. *et al.* Associations of polygenic risk scores for preeclampsia and blood pressure with hypertensive disorders of pregnancy. **Journal of hypertension**, v. 41, n. 3, p. 380–387, 2023.

OHSETO, H. *et al.* Preeclampsia prediction with maternal and paternal polygenic risk scores: the TMM BirThree Cohort Study. **Scientific reports**, v. 15, n. 1, p. 13743, 2025.

BAETENS, M. *et al.* Avanço no diagnóstico e avaliação precoce do risco de pré-eclâmpsia por meio do perfil de metilação de DNA não invasivo e livre de células. **Epigenética clínica**, v. 16, n. 1, p. 182, 2024.

YU, Y. *et al.* Predição não invasiva de pré-eclâmpsia usando o perfil de DNA livre de células plasmáticas maternas e fatores de risco clínicos. **Frontiers in Medicine**, v. 11, p. 1254467, 2024.

KOUSHKI, M. *et al.* O potencial valor preditivo do miR-181 em mulheres com pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática e meta-análise. **BMC gravidez e parto**, v. 25, n. 1, p. 474, 2025.

HORN, R.; HALL, A.; LUCASSEN, A. Considerações éticas em testes genômicos pré-natais. **Boas práticas e pesquisa. Obstetrícia e Ginecologia Clínica**, v. 97, n. 102548, p. 102548, 2024.

MACDONALD, T. *et al.* Ferramentas clínicas e biomarcadores para prever pré-eclâmpsia. **EBioMedicine**, v. 75, n. 103780, p. 103780, 2022.

NOVELLI, G. *et al.* Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. **Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases**, v. 5, n. 2, p. 149–154, 2008.

ZAMORA-OBANDO, H. *et al.* Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. **Química nova**, 2022.

LINO, L. *et al.* Uso de biomarcadores na detecção precoce de câncer: Uma revisão de literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 13, n. 8, pág. e4013846517, 2024.

AMITEYE, S. Conceitos básicos e metodologias de sistemas de marcadores de DNA no melhoramento molecular de plantas. **Heliyon**, v. 7, n. 10, p. e08093, 2021.

SILVA-VALENZUELA, M.G. *et al.* Hibridização in situ com sonda não radioativa para mRNA: princípios e aplicações em patologia. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 3, pág. 207–213, 2006.

MENEZES, C.A. *et al.* Polimorfismos genéticos e concentrações plasmáticas de leptina (rs7799039) e adiponectina (rs17300539) associados à obesidade em crianças e adolescentes. **Revista paulista de pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo**, v. 40, 2022.

FALEIRO, F. **Marcadores genético-moleculares aplicados a programas de conservação e uso de recursos genéticos**. 1. ed. Planaltina, DF : Embrapa Cerrados, 2007.

Honigberg, M.C; Truong, B.; Khan, R.R *et al.* Predição poligênica de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional. **Nature Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1540-1549, 2023.

USHIDA, T. *et al.* Suplementos alimentares e prevenção da pré-eclâmpsia. **Hypertension Research**, v. 48, n. 4, p. 1444–1457, 2025.

WANG, Y. *et al.* Aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia: Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados controlados. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, 2022.

MARZUILLO, C. *et al.* Testes genéticos preditivos para doenças complexas: uma perspectiva de saúde pública. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 2, pág. 93–97, 2014.

COLLINS, C.D. *et al.* A aplicação de tecnologias genômicas e proteômicas na medicina preditiva, preventiva e personalizada. **Farmacologia Vascular**, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 258-267, 2006.

VALIANI, A.A. *et al.* Equidade em saúde de proteção para comunidades racializadas. **Revista Internacional de Equidade em Saúde**, v. 22, n. 1, p. 259, 2023.

JANSSENS, A.C.W.; VAN DUIJN, C.M. Predição genômica de doenças comuns: considerações metodológicas para pesquisas futuras. **Medicina genômica**, v. 1, n. 2, p. 20, 2009.

GUNABALASINGAM, S. *et al.* Intervenções de suplementação de micronutrientes em mulheres pré-concepcionais e gestantes com risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática e meta-análise. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 7, p. 710–730, 2023.

SHENOY, V.; KANASAKI, K.; KALLURI, R. Pre-eclâmpsia: connecting angiogenic and metabolic pathways. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 9, p. 529-536, 2010.

YOUNG, B. C.; LEVINE, R. J.; KARUMANCHI, S. A. Pathogenesis of preeclâmpsia. **Annual Review of Pathological Mechanical Disease**. v. 5, p. 173-192, 2010.

ZUGAIB M.; PULCINELI R. **Obstetrícia**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2016. p. 1329.

TEIMOORI, B. *et al.* Renalase rs10887800 polymorphism is associated with severe pre-eclâmpsia in southeast Iranian women. **Journal of cellular biochemistry**, v. 120, n. 3, p. 3277-3285, 2019.

Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Série Orientações e Recomendações **FEBRASGO**. n. 8, 2017.

PINARBASI, E. *et al.* STOX1 gene Y153H polymorphism is associated with early-onset preeclâmpsia in Turkish population. **Gene**. v. 754, n. 14, p 48-94, 2020.

SUN, W. *et al.*, Association between polymorphism in Cyclophilin A gene and its serum and placental expression in Han Chinese women with severe preeclâmpsia. **Pregnancy Hypertension**. v. 15, p. 84–92, 2019.

YILMAZ, Z. V. *et al.* A novel marker in pregnant with preeclâmpsia: renalase. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**. v. 30, n. 7, p. 808-813, 2017.

KAMRANI, A. *et al.* The role of epigenetic changes in preeclampsia. **Biofactors**, v.45, n. 5, p. 712-724, 2019.

DIMITRIADIS, E. *et al.* Author Correction: Pre-eclampsia. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 35, 2023.

GILBERT, J.S. *et al.* Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 294, n. 2, p. H541-H550, 2008.

HANSEN, A.R., BARNÉS, C.M., FOLKMAN, J., MCEL RATH, T.F. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. **The Journal of pediatrics**, v. 156, p. 532-36, 2010.

BELAY, A. S., WUDAD, T. Prevalence and associated factors of pre-eclampsia among pregnant women attending anti-natal care at Mettu Karl referral hospital, Ethiopia: cross- sectional study. **Clinical hypertension**, v. 25, n. 1, p. 14, 2019.

WRIGHT, W. L. Neurologic complications in critically ill pregnant patients. **Handb Clin Neurol**, v. 141, p. 657-674, 2017.

SANCHEZ, A. Z. A., PONCE, V. A. A., BENÍTEZ, F. D. M. Caracterización de las pacientes con síndrome HELLP. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, v. 42, n. 4, p. 443-450, 2016.

FERRAZZI, E. *et al.* Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 218, n. 1, p. 124, 2017.

ROBERTS, J.M.; BELL, M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven 't we cured the disease? **J Reprod Immunol**, v. 99, p. 1-9, 2013.

UZAN, J., CARBONNEL, M., PICONNE, O., ASMAR, R., AYOUBI, J.M. Pre-eclampsia – pathophysiology, diagnosis, and management. **Vasc Health Risk Manag**, v. 7, p. 467- 474, 2011.

PARHAM P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. **The Journal of experimental medicine**, v. 200, n. 8, p. 951-955, 2004.

KNERR, I., BEINDER, E., RASCHER, W. Syncytin, a novel human endogenous retroviral gene in human placenta: Evidence for its dysregulation in preeclampsia and HELLP syndrome. **Am J of Obstet Gynecol**, v. 186, p. 210-213, 2002.

CUNHA, V.M.D.P. *et al.* Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in pre-eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 33, n. 7, p. 158-63, 2011.

ARNGRIMSSON, R., BJORNSSON, H., GELRASON, R.T. Analysis of difference inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome. **Hypertens Preg**, v. 4, p. 27-38, 1995.

BUURMA, A.J. *et al.* Genetic variants in pre- eclampsia: a meta-analysis. **Hum Reprod Update**, May-Jun, v. 19, n. 3, p. 289-303, 2013.

CHANG, K.J., SEOW, K.M., CHEN, K.H. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. **Int J Environ Res Public Health**, v. 20, n. 4, 2023.

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

CHIANG, Y.-T.; SEOW, K.-M.; CHEN, K.-H. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: a systematic review of the molecular mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 4532, 2024.

SORICE, R. *et al.* Genetic and environmental factors influencing the placental growth factor (PGF) variation in two populations. **PLoS One**, v. 7, n. 8, e42537, 2012.

RUGGIERO, D. *et al.* Genetics of PlGF plasma levels highlights a role of its receptors and supports the link between angiogenesis and immunity. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1-10, 19 ago. 2021.

LECARPENTIER, E. *et al.* Total versus free placental growth factor levels in the pathogenesis of preeclampsia. **Hypertension**, v. 76, n. 3, p. 875-883, 2020. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338.

CHAPPELL, L. C. *et al.* Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. **Circulation**, v. 128, p. 2121-2131, 2013.

KORKES, H. A. *et al.* Pré-eclâmpsia: Protocolo 2025. **Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG)**, 2025.

COSTA, M. L. *et al.* Diagnosis and management of preeclampsia: suggested guidance on the use of biomarkers. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 44, p. 878-883, 2022.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE NICE. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. **Diagnostics Guidance**, 2022.

KUC, S. et al. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. **PLoS One**, v. 8, n. 5, e63546, 2013.

TZANAKI, I. et al. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a first trimester serum biomarker for preeclampsia screening: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 38, n. 1, p. 2448502, 2025.

BØTKJÆR, J. A. et al. A common variant of the pregnancy-associated plasma protein-A (PAPPA) gene encodes a protein with reduced proteolytic activity towards IGF-binding proteins. **Scientific Reports**, v. 9, n. 13231, 2019.

MURAVSKÁ, A. et al. Association of pregnancy-associated plasma protein A polymorphism with preeclampsia: a pilot study. **Clinical Biochemistry**, v. 44, n. 17-18, p. 1380-1384, 2011.

CONOVER, C. A. et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. **Development**, v. 131, n. 5, p. 1187-1194, 2004.

WAH, Y. M. I. et al. Impact of replacing or adding pregnancy-associated plasma protein-A at 11–13 weeks on screening for preterm preeclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 60, n. 2, p. 200-206, 2022.

CHRISTIANS, J. K.; BERISTAIN, A. G. ADAM12 and PAPP-A: candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts. **Cell Adhesion & Migration**, v. 10, n. 1-2, p. 147-153, 2016.

SUN, B. et al. MiR-135b-5p targets ADAM12 to suppress invasion and accelerate trophoblast apoptosis in preeclampsia. **Placenta**, v. 143, p. 69-79, 2023.

VASILACHE, I. A. et al. Predictive performance of first trimester serum galectin-13/PP-13 in preeclampsia screening: a systematic review and meta-analysis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 23, n. 6, p. 370, 2022.

THAN, N. G. et al. Placental protein 13 (PP13): a placental immunoregulatory galectin protecting pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. 348, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Acelerar o acesso à genômica em prol da saúde no mundo**. [s.l.] World Health Organization, 2024.

QUEIROZ, M. R. Síndromes hipertensivas na gestação no Brasil: estudo a partir dos dados da pesquisa **Nascer no Brasil: inquérito nacional sobre o parto e nascimento**, 2011-2012. 11 jun. 2018.

PERAÇOLI J.C. et al. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2018. **Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia**, nº 8. Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação.

WRIGHT, David et al. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology** vol. 223,1 (2020): 12-23.e7.