

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA INSTITUTO DE
CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

WILLIAM PINHEIRO DA SILVA

**PRÉ-ECLÂMPsia-SÍNDROME HIPERTENSIVA GESTACIONAL-UMA
REVISÃO**

**UBERLÂNDIA
JUNHO/2023**

WILLIAM PINHEIRO DA SILVA

**PRÉ-ECLÂMPسيا-SÍNDROME HIPERTENSIVA GESTACIONAL-UMA
REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso 2 (TCC-2) apresentado ao Instituto de Biologia (INBIO) da Universidade Federal de Uberlândia, curso de Graduação em Ciências Biológicas, como Requisito para obtenção do Título de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Área de Concentração: Biofísica

Orientadora: Elisângela Rosa Da Silva

**UBERLÂNDIA
JUNHO/2023**

**PRÉ-ECLÂMPسيا-SÍNDROME HIPERTENSIVA GESTACIONAL-UMA
REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso 2 (TCC-2)
aprovado para obtenção do Título de Licenciatura
em Ciências Biológicas pela Universidade
Federal de Uberlândia, MG, pela banca
examinadora:

Profa. Dra. Celene Maria de Oliveira
Simões Alves, UFU/MG

Profa. Dra. Elisângela Rosa Da Silva, UFU/MG

Profa. Dra. Valeska Barcelos Guzmán, UFU/MG

UBERLÂNDIA

JUNHO/2023

RESUMO

A identificação da etiologia exata da pré-eclâmpsia (PE), uma das síndromes hipertensivas gestacionais (SHG) permanece desconhecida, se fazendo necessário, a compreensão da sua patogênese para orientar o controle profilático dos fatores de risco à longo prazo tanto da mãe quanto do feto. A PE é uma complicação da gravidez caracterizada por hipertensão (HTN-preg) e na maioria das vezes, acompanhada de proteinúria. Além disso, pode levar à restrição do crescimento intrauterino (IUCR) e prematuridade ao nascimento. A PE é um distúrbio que afeta 2-10% das gestações e tem um papel predominante na mortalidade, morbidade perinatal e materna, e sua incidência sofre ampla variabilidade, resultado das diferenças nos mais diversos fatores de risco e preditores de transtorno de gravidez em todo o mundo. Os fatores de risco mais significativos do ponto de vista epidemiológico, são os fatores demográficos, genéticos, dietéticos e ambientais. Incluem os fatores de risco de gravidade moderada a alta e os fatores de risco partilhados; bem como, a análise do parâmetro diagnóstico de biomarcadores circulantes ativos maternos. Os fatores demográficos incluem etnia e raça materna e paterna, condições socioeconômicas e a escolaridade; os fatores dietéticos incluem a dieta à base de macronutrientes como gorduras, proteínas e carboidratos e os micronutrientes como cálcio e vitaminas. O peso corporal- é um fator de risco para obesidade mórbida. Os fatores genéticos incluem variantes nos genes fetais provenientes de genes maternos e paternos, os polimorfismos genéticos de nucleotídeos únicos (SNPs) maternos. Os fatores ambientais, estão relacionadas às mudanças climáticas, os poluentes ambientais como a poluição do ar e também o sedentarismo (a escassez de exercício físico regular). No caso dos fatores de risco de gravidade moderada a alta para a ocorrência de PE estão a nuliparidade, a gravidez multifetal ou intervalo gestacional superior a 10 anos. E por fim, os fatores de risco partilhados, incluem a paridade materna, história da PE, o nascimento de gêmeos ou gestação gemelar, a hipertensão crônica, idade materna, histórico de antecedentes pessoais e familiares, e o histórico obstétrico da mãe. Os biomarcadores circulantes incluem fatores antiangiogênicos e angiogênicos, citocinas, angiotensina, receptores de anticorpos e espécies reativas de oxigênio (ROS). Nesse sentido, a finalidade deste trabalho foi descrever os mecanismos principais de desregulação que acompanham a PE, como a invasão anormal de trofoblastos da placenta, respostas antiangiogênicas, estresse oxidativo e a

inflamação. Para tanto, foram incluídos os parâmetros de diagnósticos, os fatores demográficos, fatores dietéticos, fatores genéticos, fatores ambientais, fatores de risco de gravidade moderada a alta, fatores de risco partilhados e os biomarcadores circulantes maternos.

PALAVRAS-CHAVES: Pré-eclâmpsia. Síndrome hipertensiva gestacional. Patogênese da pré-eclâmpsia. Fatores de risco na pré-eclâmpsia. Biomarcadores circulantes na pré- eclâmpsia. Mecanismo da pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

The identification of the exact etiology of pre-eclampsia (PE), one of the gestational hypertensive syndromes (GHS) remains unknown, making it necessary to understand its pathogenesis to guide the prophylactic control of long-term risk factors for both mother and fetus. PE is a complication of pregnancy characterized by hypertension (HTN-preg) and most often accompanied by proteinuria. In addition, it can lead to intrauterine growth restriction (IUCR) and prematurity at birth. PE is a disorder that affects 2-10% of pregnancies and plays a predominant role in mortality, perinatal and maternal morbidity, and its incidence suffers wide variability, a result of differences in the many different risk factors and predictors of pregnancy disorder around the world. The most significant risk factors from an epidemiological point of view are demographic, genetic, dietary, and environmental factors. They include moderate to high severity risk factors and shared risk factors; as well as diagnostic parameter analysis of maternal active circulating biomarkers. Demographic factors include maternal and paternal ethnicity and race, socioeconomic conditions, and education; dietary factors include diet based on macronutrients such as fats, proteins, and carbohydrates and micronutrients such as calcium and vitamins. Body weight- is a risk factor for morbid obesity. Genetic factors include variants in fetal genes from maternal and paternal genes, the maternal single nucleotide genetic polymorphisms (SNPs). Environmental factors are related to climate change, environmental pollutants such as air pollution, and also sedentary lifestyle (the lack of regular exercise). Moderate to high severity risk factors for the occurrence of PE include nulliparity, multifetal pregnancy or gestational interval longer than 10 years. And finally, shared risk factors, include maternal parity, history of PE, twin birth or twin pregnancy, chronic hypertension, maternal age, personal and family history, and obstetric history of the mother. Circulating biomarkers include antiangiogenic and angiogenic factors, cytokines, angiotensin, antibody receptors, and reactive oxygen species (ROS). In this sense, the purpose of this work was to describe the main mechanisms of dysregulation that accompany PE, such as abnormal trophoblast invasion of the placenta, antiangiogenic responses, oxidative stress, and inflammation. This included those of diagnoses, demographic factors, dietary factors genetic factors, environmental factors, moderate to high severity risk factors, shared risk factors, and maternal circulating biomarkers were included.

KEY WORDS: Preeclampsia. Gestational hypertensive syndrome. Pathogenesis of preeclampsia. Risk factors in preeclampsia. Circulating biomarkers in preeclampsia. Preeclampsia mechanism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01: Fatores de risco, Mecanismos Fisiopatológicos e as Manifestações de Desordens Relacionadas à Pré-Eclâmpsia	26
Figura 02: Invasão Trofoblástica nas Artérias Espiraladas.....	28
Figura 03: Placentação Defeituosa na PE.....	31
Figura 04: Representação Esquemática da Expressão Alterada dos Fatores Angiogênicos e Antiangiogênicos na PE.....	39
Figura 05: Principais Mediadores e Fontes de Estresse Oxidativo no Endotélio Pré-Eclâmpico.....	44
Figura 06: Comparação de Biomarcadores de PE e HTN-Preg.....	51
Tabela 01: Alguns Fatores de Risco Conhecidos para à PE.....	24-25
Tabela 02: Varreduras em Telas de Ligação Genômica Ampla (GWLS) para Identificar Loci de Suscetibilidade para PE Realizadas nos Últimos 10 anos.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG: Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas
SOGC: Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá
sEng: Endoglina Solúvel
ANG II: Angiotensina II
AT1R: Receptor de Angiotensina II (ANG II) Tipo 1
AT1AA: Autoanticorpos Agonísticos
BC: Carbono Negro
CTBs: Citotrofoblastos Mononucleares
DHA: Ácido Docosahexaenóico
ECM: Tecido Extracelular Endometrial Matricial
COX-2: Ciclooxygenase-2
Eng: Endoglin
eNOS: Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
PGI₂: Prostaciclina
EROs: Formação Excessiva de Espécies Reativas de Oxigênio
MEC: Matriz Extracelular de Células Deciduais
FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
cffDNA: DNA Fetal Livre de Células
H₂O₂: Radicais Peróxido de Hidrogênio
HA: Hipertensão Arterial
HELLP: Síndrome de Hemólise, Enzimas Hepáticas Elevadas, Baixa Contagem de Plaquetas
HTN: Hipertensão
HIF-1: Fator 1 Induzível por Hipóxia
ECA: Enzima Conversora de ANG II
VSM: Músculo Liso Vascular
HIF-1 α : Fator Alfa-1 Induzível por Hipóxia
MMPs: Metaloproteinases de Matriz
HIF-2: Fator 2 Induzível por Hipóxia
HLA: Sistema do Antígeno Leucocitário Humano
HLA-1: Sistema do Antígeno Leucocitário Humano Classe 1
HLA-2: Sistema do Antígeno Leucocitário Humano Classe 2
HCG: Gonadotrofina Coriônica Humana
HO-1: Hemeoxigenase-1
HO-2: Hemeoxigenase-2

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INF-gama: Interferon-gama
HSV: Vírus Herpes Simples
HTN-preg: Hipertensão na Gravidez
HUVECs: Células Endoteliais da Veia Umbilical Humana
iNOS: Óxido Nítrico Sintase Induzível
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
AA: Mulheres Afro-Americanas
IFN- γ : Interferon- γ
IL-17: Interleucina-17
IL-6: Interleucina-6
IL-8: Interleucina-8
IL-10: Interleucina-10
IL-1: Interleucina-1
IMC: Índice de Massa Corporal
lncRNAs: RNAs Longos não Codificados
mRNAs: RNAs Mensageiros
ITU: Infecção do Trato Urinário
IUGR: Restrição de Crescimento Intrauterino Fetal
KIR: Receptores de células NK Semelhantes a Imunoglobulina
KSCa: Canais de Potássio Ativado por Cálcio
DCNT: Doença Crônica não Transmissível
PA: Pressão Arterial
LE: Leptina
LILR: Imunoglobulinas Leucocitárias
MoBa: Estudo Norueguês de Coorte de Mães e Filhos
MTHFR: Metilenotetraidrofolato Redutase
NICE: Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
NK: Célula Natural Killer
NO: Óxido Nítrico
O²⁻: Radicais Superóxido
OH⁻: Radicais Hidroxila
HbF: Hemoglobina Fetal
ONOO⁻: Peroxinitrito
PAD: Pressão Arterial Diastólica
DCV: Doenças Cardiovasculares

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UTI: Unidade de Terapia Intensiva
SRA: Sistema Renina Angiotensina
PAS: Pressão Arterial Sistólica
PE: Pré-Eclâmpsia
PIGF: Fator de Crescimento Placentário
PKC: Proteína Quinase C
PM_{2,5}: Material Particulado Inferior a 2,5 Microgramas
SNPs: Polimorfismo de Nucleotídeo Único
PNS: Pesquisa Nacional de Saúde
PS: Sincício Primitivo Mononucleado
RNAs: RNAs Curtos não Codificados
DNA: Ácido Desoxirribonucleico
AFL: Atividade Física de Lazer
ROCK: Rhocinase
ROS: Espécies Reativas de Oxigênio
RP140: Receptor 140
SCFAs: Ácidos Graxos de Cadeia Curta
HG: Hipertensão Gestacional
sFlt-1: Fator Solúvel para o Fator de Crescimento Endotelial Vascular/Tirosina Quinase-1 do Tipo Fms
SHEG: Síndromes Hipertensivas Específicas da Gravidez
OMS: Organização Mundial da Saúde
SHG: Síndromes Hipertensivas Gestacionais
siRNAs: RNAs de Interferência de Cadeia Dupla
miRNAs: MicroRNAs
SO₂: Dióxido de Enxofre
STBs: Sinciotrofoblastos Multinucleares
EVTs: Trofoblasto Extraviloso
TGF- β 3: Fator Transformador de Crescimento- β 3
TGF- β 1: Fator Transformador de Crescimento- β 1
TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α
Th1: Células T Auxiliares Imunoestimulantes Tipo 1
Th2: Células T Auxiliares Imunoinibitórias Tipo 2
TMAO: Óxido de Trimetilamina
LPS: Lipopolissacarídeo Plasmático

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TPCs: Células Progenitoras Trofoblastos

Tregs: Células T-Reguladoras

TSCs: Células-Tronco Trofoblasto

TXA2: Tromboxano A2

UFP: Material Particulado Ultrafino

NO₂: Dióxido de Nitrogênio

uNK: Células Natural Killer Uterinas

CAMs: Moléculas de Adesão Celular

TIMPs: Inibidores Teciduais de MMPs

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular

RUPP: Pressão de Perfusão Uteroplacentária Uterina

VEGRF-1: Receptor 1 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

EDHF: Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio

VITAMINA C: Ácido Ascórbico

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO.....	14-17
2-OBJETIVOS GERAIS.....	17
2.1-OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3-JUSTIFICATIVA.....	17-18
4-METODOLOGIA.....	18
5-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
5.1-SAÚDE DA MULHER E GRAVIDEZ.....	18-20
5.2-SÍNDROMES HIPERTENSIVAS.....	21-22
5.3-PRÉ-ECLÂMPsia.....	23
5.3.1-MECANISMO DA PRÉ-ECLÂMPsia.....	23-26
5.3.2-INVASÃO TROFOBLÁSTICA ANORMAL DA PLACENTA.....	26-33
5.3.3-RESPOSTAS ANTIANGIOGÊNICAS.....	34-41
5.3.4-DISFUNÇÃO VASCULAR DO MÚSCULO LISO NA PE E O PAPEL DO CÁLCIO.....	41-42
5.3.5-ESTRESSE OXIDATIVO.....	42-47
5.3.6-INFLAMAÇÃO.....	47-49
5.4-BIOMARCADORES.....	49-53
5.5-FATORES DE RISCO.....	53-54
5.5.1-IDADE MATERNA.....	55-56
5.5.2-CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS E NÍVEL DE ESCOLARIDADE.....	56-57
5.5.3-ETNIA E RAÇA.....	57-59
5.5.4-DIETA.....	60-63
5.5.5-PARIDADE.....	63-64
5.5.6-GESTAÇÃO GEMELAR.....	65-67
5.5.7-GENÉTICA.....	67-71
5.5.8-MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS.....	71-72
5.5.9-MICROBIOMA INTESTINAL.....	72-74

5.6-OBESIDADE.....	74-76
5.7-CLIMA.....	76-77
5.8-POLUIÇÃO DO AR.....	76-78
5.9-EXERCÍCIO FÍSICO.....	78-80
6-CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80-82
7-REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO.....	83-123

1-INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ ou medicamentoso) superam os riscos. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/ epigenéticos, ambientais e sociais. Tal doença foi caracterizada até 2016, por elevação persistente da pressão arterial (PA) ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, pelo menos em duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (MALTA et al., 2018).

No entanto, a última recomendação da diretriz do Colégio Americano de Cardiologia e Associação Americana do Coração (2017), estabeleceu novos valores de referência para a classificação da HA em adultos. De acordo com a nova diretriz, o diagnóstico de HA passa a ser PAS \geq 130 mmHg e/ou PAD \geq 80 mmHg. Porém, em relação ao rastreamento e diagnóstico de hipertensão gestacional, a nova diretriz americana não traz mudanças em relação aos pontos de corte previamente estabelecidos e discutidos no trabalho de Malta et al., 2018 (WHELTON et al., 2018).

Os dados de prevalência da HA no Brasil tendem a variar de acordo com a metodologia e a casuística utilizadas. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, 21,4% (IC 95% 20,8-22,0) dos adultos brasileiros autorrelataram HA, enquanto, considerando as medidas de PA aferidas e uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos com PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg chegou a 32,3% (IC 95% 31,7- 33,0). Detectou-se que a prevalência de HA foi maior entre homens, além de, como esperado, aumentar com a idade por todos os critérios, chegando a 71,7% para os indivíduos acima de 70 anos (MALTA et al.,2018).

Em 2017, ocorreram um total de 1.312.663 óbitos, com um percentual de 27,3% relacionado às doenças cardiovasculares (DCV). Essas doenças representaram 22,6% das mortes prematuras no Brasil (entre 30 e 69 anos de idade). No período de uma década (2008 a2017), foram estimadas 667.184 mortes atribuíveis à HA no Brasil (GBD,2016; WHO,2017; BRASIL,2020).

As síndromes hipertensivas merecem atenção mundial e nacional, principalmente a hipertensão gestacional, considerada uma das mais importantes complicações do ciclo gravídico-puerperal, que atualmente é uma das causas de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e a primeira causa de mortalidade materna no Brasil com taxa de incidência de 5% a 17% entre as gestantes (PERAÇOLI & PARPINELLI, 2005; ASSIS et al., 2008; OLIVEIRA et al; 2016).

A gravidez é uma condição fisiológica caracterizada por um paradoxo entre o aumento progressivo dos diferentes componentes do sistema renina angiotensina (SRA) e a manutenção da normotensão. Durante este estágio a mulher pode apresentar alterações fisiológicas normais relacionadas ao desenvolvimento da gravidez e modificações que alteram e até mesmo são prejudiciais à saúde da mãe e do feto (VALDE´S et al., 2006).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no período da gravidez as alterações no sistema cardiovascular e renal materno incluem o aumento do volume sanguíneo, da frequência cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco, da queda da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial (BURWELL et al., 1938; GLAVIANO, 1963; KERR et al., 1964; KERR et al, 1968; ELKAYAM & GLEICHER, 1982) podendo também apresentar alterações nos volumes pulmonares e na ventilação. Em contraste com a discreta diminuição da PA durante a gravidez normal, algumas mulheres podem apresentar hipertensão na gravidez (HTN-Preg). A expressão “hipertensão na gravidez” recebe a designação geral de síndromes hipertensivas gestacionais. Estas são caracterizadas por níveis pressóricos iguais ou acima de 140 mmHg para a pressão sistólica e 90 mmHg para pressão diastólica, sendo esta identificada na fase V de Korotkoff (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Hipertensão e de Nefrologia, 2007; Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2020).

As SHG são classificadas em: 1-hipertensão arterial crônica, 2-hipertensão crônica superajuntada à pré-eclâmpsia (PE), 3-hipertensão gestacional, 4-PE e eclâmpsia (National High Blood Pressure Education Program, 2000).

Existem diversos fatores que aumentam o risco de desenvolver as SHG, como diabetes, doença renal, obesidade, gravidez múltipla, primiparidade, idade superior a 30 anos, antecedentes pessoais ou familiares de PE e/ou hipertensão arterial crônica,

PE sobreposta em gestação prévia, hidropisia fetal, gestação molar e parceiros variados (DOS SANTOS et al., 2022).

A PE é um problema importante na obstetrícia, afetando de 2 a 8% das gestações em todo o mundo (WHO, 2011). É uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade materna (ARULKUMARAN & LIGHTSTONE,2013).

A predição de PE deve ser feita, preferencialmente, no 1º trimestre por meio de uma avaliação que leva em conta a história clínica materna – fatores de risco – associada à ultrassonografia com Doppler que verifica se há resistência ao fluxo nas artérias uterinas. Existem também exames laboratoriais que avaliam a angiogênese como dosagem da endoglinasolúvel, PIGF (placental endotelial growth factor), sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1) e razão sFlt1/PIGF que são promissores, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica (BROWN et al.,2018).

A PE é definida como uma das Síndromes Hipertensivas Específicas da Gravidez (SHEG) e consiste no surgimento da hipertensão após a vigésima (20ª) semana de gestação acompanhada de proteinúria. Esta consiste no nível elevado de proteína na urina (SARTORI et al.,2019). Pode surgir antes da vigésima semana de gestação em caso de doença trofoblásticagestacional e hidropisia fetal acompanhada de proteinúria (DOS SANTOS et al., 2022).

A etiologia da doença é multifatorial e compreende componentes maternos (histórico familiar de PE, PE anterior, múltiplas gestações, doença renal crônica, obesidade, suscetibilidade genética, maior idade, hipertensão e dano endotelial pré-gravidez) e fetal (insuficiência uteroplacional e aumento do volume placentário/massa) relacionados aos fatores de risco (PHIPPS et al.,2019; CHAIWORAPONGSA et al.,2014; KELL & KENNY,2016).

Geralmente, a desregulação de oxigênio na placenta e o comprometimento angiogênicosão as principais causas bioquímicas associadas à PE (PENNINGTON et al.,2012; CHIARELLO et al.,2020). Além dos fatores fetais/maternos e da disfunção endotelial, a ativação da inflamação em diferentes órgãos maternos desempenham um papel essencial no quadro de PE (AHMADIAN et al.,2020).

Segundo a Comissão de Terminologia do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (HUGHES et al.,1972), os critérios para o diagnóstico de hipertensão em mulher grávida são:

- 1-elevação de 30 mmHg ou mais nos níveis habituais de pressão arterial sistólica;
- 2-elevação de 15 mmHg ou mais dos níveis de pressão arterial diastólica (Korotkoff).

No Brasil, a PE é a principal causa de parto prematuro terapêutico (RAMOS; SASS; COSTA., 2017), e estimam-se uma incidência de 1,5% para PE e uma de 0,6% para eclâmpsia (ABALOS et al.,2013). A prevalência da eclâmpsia em áreas mais desenvolvidas do país é de 0,2%, com mortalidade de 0,8% (RAMOS; SASS; COSTA, 2017), enquanto em regiões menos favorecidas essa prevalência sobe para 8,1%, com taxa de mortalidade materna correspondente a 22,0% (GIORDANO et al.,2014).

2-OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste trabalho foi descrever os principais mecanismos fisiopatológicos da PE, incluindo as causas e/ou fatores de riscos através de uma revisão bibliográfica no intuito de entender melhor essa fisiopatologia.

2.1-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ 1-Conceituar as síndromes hipertensivas da gravidez
- ✓ 2- Descrever os principais mecanismos dos fatores de risco envolvidos na manifestação da PE.
- ✓ 3- Descrever os parâmetros para diagnóstico da PE

3-JUSTIFICATIVA

As doenças hipertensivas acometem silenciosamente milhares de pessoas

anualmente e se não tratadas aumentam o número de mortes de jovens adultos. Embora nas últimas décadas a assistência à saúde e o acesso à clínica médica tenham melhorado e aumentado a expectativa de vida muito ainda há por saber sobre os fatores que levam ao desenvolvimento das síndromes hipertensivas, em especial, a síndrome hipertensiva gestacional.

Nesse sentido, uma revisão de literatura servirá como instrumento norteador da situação e ocorrência da SHG no país e dessa forma, direcionar ações públicas e políticas para melhorar o diagnóstico e prognóstico das mulheres que enfrentam essas complicações durante a gestação.

Assim, é interessante abordar tópicos atualizados sobre a SHG, por meio de uma revisão da literatura científica, para que se possa ter uma visão geral do que têm acontecido recentemente e desta forma, contribuir, com informações públicas para diversas áreas como a médica, a social, a biológica, a genética, a cardiologia e a saúde da mulher.

3-METODOLOGIA

A elaboração da pesquisa foi embasada em artigos científicos publicados, disponíveis em bancos de dados como Pubmed, Scielo e NCBI. Foram incluídos artigos nacionais publicados em português; artigos internacionais publicados em inglês; dissertação de mestrado; tese de doutorado; além de informações da literatura clássica. O levantamento bibliográfico foi feito utilizando as palavras-chave: hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, etiologia e fatores de risco.

5-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1-SAÚDE DA MULHER E GRAVIDEZ

A gravidez é uma condição indispensável à existência da vida humana, sendo indispensável à renovação geracional, e representa o período de formação de um novo ser, que se inicia no momento da concepção, se estende por um período de cerca de 40 semanas, e termina com o parto (COUTINHO et al., 2014).

Segundo DA SILVA (2020), os nove meses ou as 40 semanas de gestação, costumam ser divididos em três trimestres:

- O primeiro trimestre de 0 a 13 semanas;
- O segundo trimestre de 14 a 26 semanas
- O terceiro trimestre de 27 a 40/41 semanas.

Trata-se de um momento em que ocorrem alterações profundas no que diz respeito ao estilo de vida, provocando mudanças não apenas na vida pessoal, mas também na vida do casal e de toda a família. É também uma fase de preparação física e psicológica, para o nascimento e para a parentalidade (MENDES, 2007).

Tais eventos, considerados essenciais, tendem a favorecer as transformações decorrentes da gravidez e a sua adaptabilidade, além de preparar para a chegada do bebê, evento marcado pelo estado tensional das expectativas e das ansiedades que ocorrem ao longo desse período e pelo papel da mulher de “ser mãe” (CAMACHO et al., 2010).

A gravidez normal é caracterizada por grandes alterações uteroplacentárias e hemodinâmicas para atender às demandas metabólicas e de nutrientes do feto em crescimento.

O desenvolvimento da placenta e a invasão trofoblástica das artérias espirais uterinas mantêm a pressão de perfusão uteroplacentária uterina (RUPP) (QU & KHALIL, 2020). Os aumentos no volume plasmático materno e no débito cardíaco ocorrem em paralelo com as alterações no sistema cardiovascular e renal materno que incluem o aumento do volume sanguíneo, frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco e a queda da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial podendo também apresentar alterações nos volumes pulmonares e na ventilação (BURWELL; STRAYHORN; FLICKINGER, 1938; GLAVIANO, 1963; KERR; SCOTT; SAMUEL, 1964; KERR, 1968; ELKAYAM & GLEICHER, 1982).

Além disso, as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez determinam o aumento das necessidades nutricionais da grávida, que apesar de serem similares às das mulheres não grávidas, apresentam algumas particularidades

no que diz respeito às necessidades de energia, proteínas, algumas vitaminas, como a tiamina (vitamina B1), o ácido fólico (vitamina B9), a vitamina C (ácido ascórbico), e alguns minerais como o ferro, o zinco, o cobre e o magnésio (BLUMFIELD et al., 2013).

Em vista disso, esse período é de mudanças para a saúde mental da mulher e deve ser acompanhado e apoiado por familiares ou amigos capazes de reduzir as inseguranças que podem aparecer, inclusive, quando associadas à presença de patologias (PIO & DA SILVA CAPEL, 2015). Nessa situação, por parte dos médicos, as gestantes requerem uma assistência ainda maior, por haver possível intensificação dos conflitos psicológicos tanto internos, da gestante em relação ao seu eu, quanto externos, afetando seus relacionamentos interpessoais (EVAZIAN et al., 1995); e QUAYLE et al., 1998, acrescenta, a maioria das patologias surgidas durante a gestação podem levar à internação.

Segundo PIO & DA SILVA CAPEL (2015), a hospitalização pode ser um fator estressante na gestação devido a inúmeros fatores circunstanciais, como o pleno afastamento do ambiente familiar, a perda da privacidade, dando a gestante o rótulo de “doente” diante da leitura feita da gravidez de risco. No momento de internação, muitas dúvidas podem surgir, assim como durante a visita médica, momento em que as mulheres têm interesse de saber sobre seu estado de saúde. Infelizmente, na maioria das vezes, tais momentos não são devidamente valorizados, aumentando seu nível de ansiedade, o que pode ainda mais agravar a situação vigente.

O Ministério da Saúde (2020), classifica o risco gestacional em: a) gestação de risco habitual, é aquela na qual após a avaliação no pré-natal, não são identificados maiores riscos ou complicações para o binômio mãe-feto; b) gestação de alto risco, é aquela na qual são identificadas doenças previamente na mãe ou durante a gestação que coloquem em risco sua vida e/ou do feto, como a hipertensão arterial, diabetes mellitus, anemias graves, alterações cardíacas, histórico familiar, dentre outros fatores.

5.2-SÍNDROMES HIPERTENSIVAS (SH)

Segundo o Ministério da Saúde (2022), as síndromes hipertensivas são a intercorrênciacológica mais comum da gestação e representam a principal causa de morbimortalidade materno mundo.

O termo “hipertensão na gravidez” (HTN-preg) recebe a designação geral de síndromeshipertensivas gestacionais (SHG). Estas são caracterizadas por níveis pressóricos iguais ou acima de 140 mmHg para a pressão sistólica e 90 mmHg para pressão diastólica, sendo esta identificada na fase V de Korotkoff (MION et al., 2007, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Hipertensão e de Nefrologia, 2007; Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2020).

Segundo LÓPEZ (2004), os Sons de Korotkoff são divididos em Fases:

- Fase I: surgimento dos primeiros sons (pequena intensidade e alta frequência).
- Fase II: sons suaves e prolongados. Podem ser inaudíveis (hiato auscultatório).
- Fase III: sons mais intensos e nítidos (hiato auscultatório).
- Fase IV: sons de baixa intensidade e abafados (níveis de pressão da bolsa discretamente > pressão diastólica).
- Fase V: desaparecimento dos sons.

Para classificar a hipertensão na gravidez utiliza-se o modelo registrado pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), em 2013, no qual a hipertensão gestacional (HG) é classificada em 4 categorias: (1) PE /eclâmpsia; (2) hipertensão crônica (de qualquer causa); (3) hipertensão crônica com PE superajuntada; e (4) hipertensão gestacional (Montenegro, Buriá & Rezende Filho, 2018). De acordo com o ACOG (2013):

- Em reconhecimento à natureza sindrômica da PE, o ACOG, bem como a Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (SOGC) modificaram os critérios de diagnóstico da PE nos últimos anos (ACOG, 2013 ;MAGEE, et al., 2014), eliminando a dependência do diagnóstico da proteinúria. Na ausência de proteinúria, a PE é diagnosticada como hipertensão em

associação com a trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000 plaquetas/microlitros), função hepática comprometida (níveis elevados de transaminases hepáticas para o dobro da concentração normal), desenvolvimento de insuficiência renal (creatinina sérica superior a 1.1 mg/dL ou uma duplicação do nível sérico na ausência de outras doenças renais), edema pulmonar, e distúrbios cerebrais ou visuais.

- A eclâmpsia, outra forma da SHEG, está diretamente relacionada à taxa de mortalidade materna e perinatal ao passo que sua incidência é alta e seu desenvolvimento é grave. Será definido como eclâmpsia, o quadro de PE que evolui em convulsões tônico-clônicas (SARTORI et al., 2019). Há três momentos em que o quadro de eclâmpsia pode surgir, sendo eles durante a gestação, no parto ou no puerpério imediato (BRASIL, 2010).
- A hipertensão crônica: é a hipertensão que precede a gravidez.
- A PE superajuntada: é a hipertensão crônica em associação com a PE.
- A hipertensão gestacional: é a elevação da PA após 20 semanas de gestação na ausência de proteinúria.

A hipertensão gestacional (HG) é uma das complicações que está diretamente relacionada à mortalidade materna e perinatal (DOS SANTOS, 2022). Os distúrbios da gravidez incluem hipertensão gestacional, PE e eclâmpsia e são caracterizados por um aumento da pressão arterial e disfunção múltipla de órgãos que variam de gravidade leve a grave (TRANQUILLI et al., 2012).

Para DOS SANTOS (2022), uma das manifestações mais características da SHEG é a vasoconstrição arteriolar acentuada, acarretando um aumento da resistência periférica, tendo como consequência o imediato aparecimento da hipertensão. Observa-se na SHEG o aumento de consumo plaquetário e uma disfunção das células endoteliais (DOS SANTOS, 2022). Isso favorece a ativação das plaquetas e a coagulação sanguínea, resultando então, em um estado de hipercoagulabilidade mais acentuada do que em uma gestação normal (MOURA; REIS; SANTOS, 2019)

5.3-PRÉ-ECLÂMPSIA (PE)

A PE é um distúrbio que afeta 2-10% das gestações e tem um papel importante para mortalidade e morbidade perinatal e materna (KAMRANI et al., 2019). Segundo DASINGER (2020), compreender a patogênese da PE é vital para melhorar os resultados imediatos tanto para a mãe quanto para o feto como a saúde à longo prazo.

O Ministério da Saúde (2022), subclassifica a PE em relação à idade gestacional em que é feito o diagnóstico em: PE precoce (<34 semanas de gestação); PE tardia (>34 semanas); PE pré-termo (<37 semanas) e PE de termo (>37 semanas). A partir do momento em que se faz o diagnóstico de PE sem sinais de gravidade, a gestante deve ser internada para se aprofundar a avaliação e ter certeza de que não existem sinais/sintomas ou alterações de exames laboratoriais que alterem esse diagnóstico para PE com sinais de gravidade.

Todos os casos de PE com sinais de gravidade merecem internação hospitalar para acompanhamento e a redução de danos. A condução conservadora só deve ser considerada quando estão presentes as seguintes premissas: clínica estável, êxito no controle farmacológico de hipertensão arterial, exames laboratoriais adequados e vitalidade fetal preservada. Consequentemente, a decisão entre parto imediato e conduta conservadora vai depender da gravidade da doença, das condições clínicas materna e fetal. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

5.3.1-MECANISMO DA PE

A identificação da causa exata da PE provavelmente resultará em uma redução significativa da morbidade e mortalidade materna e perinatal. Entretanto, como sua etiologia permanece desconhecida, não é possível agir efetivamente para prevenir seu desenvolvimento (prevenção primária). Por outro lado, há uma preocupação constante em identificar os fatores de risco (Tabela 01) para agir preventivamente contra a manifestação de formas graves da doença (prevenção secundária) (PERAÇOLI et al., 2019).

Tabela 01- Alguns Fatores de Risco Conhecidos para à PE

Fator de risco	Comentário	Referência
Mulher nulípara	Observação epidemiológica, explicações bioquímicas sugeridas incluem a razão tirosina quinase 1 (sFlt1)/ fator de crescimento placentar (PIGF) solúvel.	(NORTH et al., 2011; BDOLAH et al., 2014)
Aumento da idade materna (>35 anos)	Observação epidemiológica, possa estar associada à doença preexistente relacionada à idade.	(ANANTH, 2013; KEYES; WAPNER., 2013; SAFTLAS et al., 1990; ZHANG et al., 1997; LAMMINPÄÄ et al., 2012; CAROLAN, 2013)
Histórico de PE em gravidez anterior	Observação epidemiológica, praticamente semelhante à recorrência; entre os fatores mais fortes.	(DUCKITT & HARRINGTON, 2005; TROGSTAD; MAGNUS; STOLTENBERG., 2011)
Gestação multifetal	Demandas extras na circulação da mãe; placenta maior, perigo de isquemia? Risco relativo ~3,5× em nulíparos.	(COONROD et al., 1995; CAMPBELL & MACGILLIVRAY, 1999; BDOLAH et al., 2008)
Obesidade (IMC>35)	Pode afetar a pressão arterial (PA) diretamente, também <i>via</i> pressão intra-abdominal; diabetogênico e inflamatório; possível papel da dimetilarginina.	(BODNAR et al., 2005; ROBERTS et al., 2011; JEYABALAN, 2013; SUGERMAN, 2014)
Pressão diastólica PD>80mmHg	Uma parte essencial da síndrome posterior.	(BAKER & KENNY, 2011)
Proteinúria no mínimo em 1 uma ocasião, ou >0,3g/24H	Uma parte essencial da síndrome posterior.	(BAKER & KENNY, 2011)
Histórico familiar de PE	Aumento de duas a cinco vezes na probabilidade. Os fatores genéticos são responsáveis por cerca de 50% da variância, embora existam poucos estudos de gêmeos controlados monozigóticos/dizigóticos; quanto ao efeito da herdabilidade, a PE pode ser menos insignificante.	(THORNTON & MACDONALD, 1999; SALONEN ROS et al., 2000; WILLIAMS & PIPKIN, 2011; VALENZUELA et al., 2012; BOYD et al., 2013; ROTEN et al., 2015)

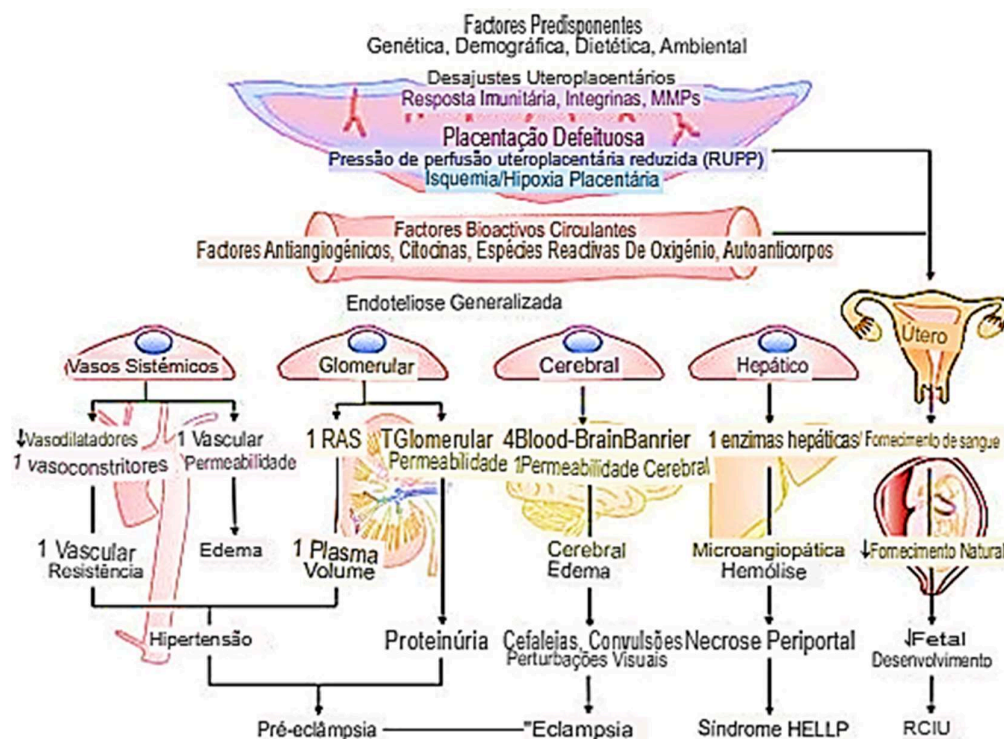
Fator de risco	Comentário	Referência
Condições médicas preexistentes: hipertensão crônica, diabetes mellitus, síndrome de antifosfolípideo, trombofilia, doença autoimune, doença renal, lúpus eritromatoso sistêmico e infertilidade.	Estas são vistas principalmente como (outras) doenças vasculares ou comorbidades; no entanto, os anticorpos antifosfolípides (síndrome de Hughes) são de especial interesse, pois podem ter uma origem infecciosa; um terço das mulheres com eles desenvolverá PE e causará perda gestacional recorrente.	(DESAI, 2013; ASHERSON & SHOENFELD, 2000; ASHERSON & CERVERA, 2003; BLANK et al., 2004; HAREL et al., 2005; SHOENFELD et al., 2006; CLARK; SILVER; WARE BRANCH., 2007; ESPINOSA; CERVERA; ASHERSON., 2007; SÈNE; PIETTE; CACOUB., 2008; ZINGER et al., 2009; KUTTEN, 2014; KUTTEN & HINOTE, 2014; O'GORMAN et al., 2016)
Infecção do trato urinário(ITU).	Uma origem infecciosa para a PE é o foco, e não apenas da ITU.	(SCHIEVE et al., 1994; CONDE-AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER., 2008; RUSTVELD; SILVA; SHARMA., 2008.

Acesso: [Frontiers A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia \(frontiersin.org\)](https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00001)(ADAPTADO DE KELL & KENNY, 2016).

Quatro classes principais de desregulação acompanham a PE e são amplamente consideradas como contribuintes para a sua gravidade. Estas são: a invasão anormal de trofoblastos da placenta; respostas antiangiogênicas; estresse oxidativo; inflamação (KELL& KENNY, 2016).

A PE instala-se, aparentemente, em duas fases: na primeira, a implantação e a placentação inadequada induzem a uma deficiente perfusão uteroplacentária com consequente hipóxia tecidual e o estresse oxidativo, desencadeando a liberação de alguns fatores antiangiogênicos na circulação materna e acarretando uma reação inflamatória sistêmica; na segunda, esses fatores desencadeiam uma disfunção endotelial generalizada, responsável pelasíndrome hipertensiva (SH) (ROBERTS, 2000). Os fatores de risco, mecanismos e as manifestações de desordens relacionadas à PE são apresentados na (Figura 01):

Figura 01- Fatores de Risco, Mecanismos Fisiopatológicos e as Manifestações de Desordens Relacionadas à PE.



Fatores de risco predisponentes causam má-adaptações placentárias, isquemia placentária, e a liberação de fatores bioativos. Os fatores bioativos circulantes causam endoteliose generalizada nos vasos sistêmicos, levando ao aumento da vascularização, da resistência e da hipertensão, vasos renais levam ao aumento do volume plasmático e da proteinúria, vasos cerebrais levam ao edema cerebral e as manifestações neurológicas, e vasos hepáticos levam à síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas (HELLP). As más-adaptações placentárias e os fatores bioativos também reduzem o fluxo sanguíneo uteroplacentário e levam à restrição do crescimento intra-uterino fetal (IUGR). As metaloproteínas de matriz (MMPs); sistema renina- angiotensina (SRA) (Adaptado de QU & KHALIL, 2020).

➤ 5.3.2- INVASÃO TROFOBLÁSTICA ANORMAL DA PLACENTA

A placenta tem um papel central na etiologia da PE porque a sua remoção é necessária para que os sintomas regredam (ROBERTS & HUBEL, 2009; ROBERTS et al., 1989). A placenta é um órgão de transição com diversas funções, entre elas, principalmente, a troca de nutrientes e gases entre a mãe e o feto. Além disso, atua como um órgão endócrino específico que geralmente suporta o desenvolvimento fetal. Ela produz uma série de hormônios, como estrogênio, progesterona e

gonadotrofina coriônica humana (HCG) (BAČENKOVÁ et al., 2022).

Na placenta também são produzidas as proteínas angiogênicas, como a endoglina solúvel (sEng) e o fator solúvel para o fator de crescimento endotelial vascular (sFlt-1), que induzem à disfunção endotelial, inibindo fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento placentário (PIGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (BUJOLD et al., 2005; CHAIWORAPONGSA et al., 2005; ROMERO et al., 2008; GU; LEWIS; WANG, 2008).

Durante o desenvolvimento placentário normal, as artérias espirais uterinas maternas sofrem um extenso remodelamento, transformando-as em vasos sanguíneos de baixa resistência e alto fluxo adequados para fornecer nutrientes à placenta e ao próprio feto (BROSENS; ROBERTSON; DIXON., 1967).

Além disso, o desenvolvimento placentário e a invasão trofoblástica das artérias maternas espiraladas uterinas mantêm a RUPP. Aumentos no volume do plasma materno e no débito cardíaco ocorrem em paralelo a vasodilatação sistêmica e com a diminuição da resistência vascular, levando a uma pequena redução da PA (THORNBURG et al., 2000).

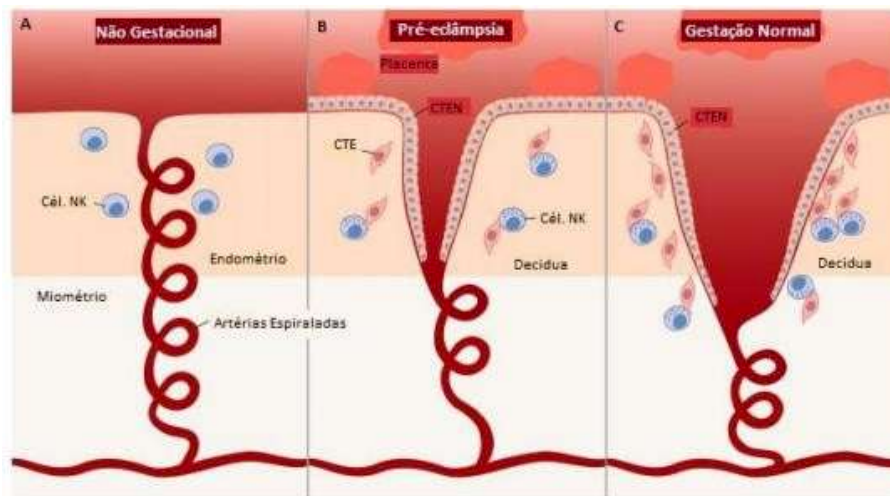
Ao longo da placentação, a falha no remodelamento das artérias espirais pelos trofoblastos contribui para o desenvolvimento de patologias relacionadas à gravidez, como a PE (Figura 02), e a restrição do crescimento intrauterino fetal (IUGR) (PEREIRA et al., 2015; SCHOOTS et al., 2018; JAUNIAUX et al., 1994; HEMPSTOCK et al., 2003) através da formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) (HEMPSTOCK et al., 2003).

O primeiro desafio para os trofoblastos é alterar sua via de diferenciação de um trofoblasto viloso para um trofoblasto de ancoragem (KLIMAN, 1994; KLIMAN, 1999). Esse processo ocorre, em parte, devido ao contato dos trofoblastos com a decídua, via estimulação parácrina ou contato direto com a matriz extracelular de células decíduais (MEC) (KLIMAN, 2000).

Para proteger a mãe do ataque de trofoblastos invasivos que migram em direção às artérias espirais uterinas, o estroma endometrial se transforma em uma matriz celular densa conhecida como decídua (KEARNS & LALA, 1983). A decídua impede o movimento de trofoblastos invasivos, tanto pela formação de uma

barreira física à penetração celular quanto pela geração de um meio local de citocinas que promove a fixação do trofoblasto ao invés da invasão. (KLIMAN, 1994; GRAHAM & LALA, 1992; GRAHAM et al., 1992; CLARK, 1993; ROTH & FISHER, 1999; TABIBZADEH; LESSEY; SATYASWAROOP., 1998).

Figura 02- Invasão Trofoblástica nas Artérias Espiraladas



A- Útero não gestacional, sem invasão trofoblástica. B- Útero gestacional com PE, apresenta vascularização incorreta e superficial impedindo o suprimento adequado de nutrientes e oxigênio ao feto. C- Útero gestacional normal, apresenta correta invasão vascular da decidua e miométrio. CTE: Células do trofoblasto extraviloso. CTEN: Células do trofoblasto endovascular. (Adaptado de PARHAM, 2004).

As células-tronco trofoblasto (TSCs) e as células progenitoras trofoblastos (TPCs) se diferenciam em populações de trofoblastos mais especializadas em um estágio inicial de desenvolvimento (BAČENKOVÁ et al., 2022). As TSCs são ainda classificadas em dois tipos de células: citotrofoblastos mononucleares (CTBs) e sincício primitivo multinucleado (PS) (KNÖFLER et al., 2019; HAIDER et al., 2018). As CTBs têm a capacidade de proliferar, diferenciar e fundir em sinciciotrofoblastos multinucleares (STBs), promovendo assim o crescimento sincicial durante a ontogênese (LONGTINE et al., 2012). O desenvolvimento precoce e a diferenciação precisa das CTBs em relação aos diferentes subtipos de trofoblasto extraviloso (EVTs) é um pré-requisito para uma adequada fisiologia gestacional (BAČENKOVÁ et al., 2022). Os EVT invasivos são constituídos por diferentes tipos de células especializadas que têm o potencial de se diferenciar e proliferar (BRKIĆ et al., 2018; LYALL, 2006).

Quando a parte do citotrofoblasto está em contato direto com a decídua (a interface materno-fetal), as células individuais do citotrofoblasto deixam o seu envoltório para invadir a decídua como EVT's. Desta forma, no final do primeiro trimestre, o modelo da placenta é estabelecido (TURCO & MOFFETT, 2019).

A remodelação das artérias maternas espirais pelo trofoblasto extraviloso cria uma perfusão contínua de baixo fluxo que resulta em uma baixa tensão de oxigênio no espaço interviloso, que se transforma em uma área de alta tensão de oxigênio quando a embriogênese é concluída (BURTON; JAUNIAUX; WATSON, 1999).

Essa invasão trofoblástica e o remodelamento expansivo das artérias maternas espirais uterinas é parcialmente regulada por integrinas e outras moléculas aderentes. Os citotrofoblastos inicialmente expressam moléculas epiteliais de adesão celular, tais como as integrinas $\alpha_6\beta_4$ e $\alpha_6\beta_1$ e a E-caderina (QU & KHALIL, 2020). Na PE, os citotrofoblastos (CTBs) não conseguem invadir o miométrio e as alterações fisiológicas das artérias espirais são restritas à decídua (HOD; CERDEIRA; KARUMANCHI., 2015).

Ao longo da gravidez, os (CTBs) invasores regulam positivamente a expressão de moléculas que são centrais para a invasão uterina e a pseudovasculogênese ou mimetismo vascular (o processo pelo qual CTB muda suas moléculas de adesão para imitar a das células vasculares) (DAMSKY & FISHER, 1998). Os citotrofoblastos expressam na célula endotelial proteínas integrinas $\alpha_1\beta_1$ e $\alpha_V\beta_3$ (MCMASTER; ZHOU; FISHER, 2004).

No desenvolvimento inicial da placenta, o estresse hipóxico aumenta a expressão da integrina α_5 e fibronectina e diminui a expressão da integrina α_1 (IWAKI et al., 2004). A expressão anormal das moléculas de adesão expressas nas células epiteliais e a apoptose de citotrofoblastos causa invasão limitada das artérias maternas espirais uterinas e a isquemia placentária (MCMASTER; ZHOU; FISHER, 2004).

Ressalta-se que o ambiente hipóxico existe no início do período placentário. Os níveis de oxigênio desempenham um papel importante no gerenciamento do processo de diferenciação, o que leva à invasão do citotrofoblasto no útero

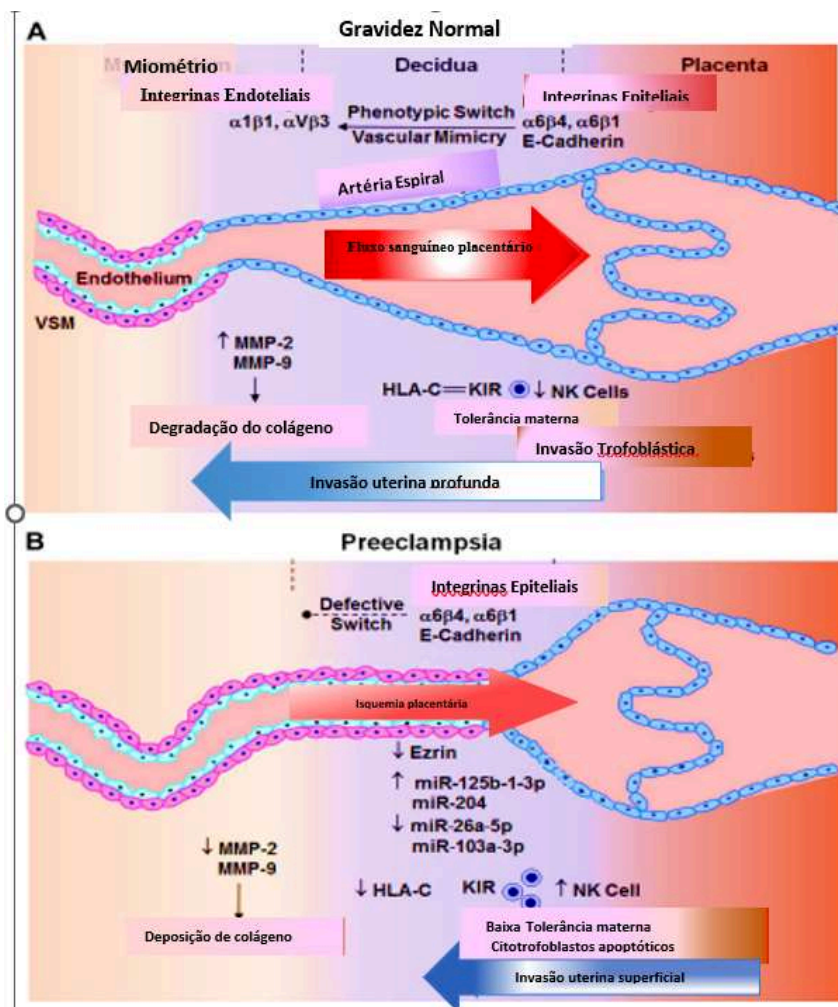
(BAČENKOVÁ et al., 2022). Nos estágios iniciais do desenvolvimento placentário, o ambiente é relativamente hipóxico e afeta mais a proliferação de citotrofblastos do que a diferenciação invasiva ao longo da via invasiva (KNÖFLER & POLLHEIMER, 2012).

A hipóxia placentária persistente promove a liberação de fator alfa-1 induzível por hipóxia (HIF-1 α), o que promove um fenótipo de trofoblasto proliferativo não invasivo (RAJAKUMAR et al., 2005), agravando ainda mais a hipóxia. O HIF-1 α é um fator de transcrição que promove a expressão do fator transformador de crescimento- β 3 (TGF- β 3), um inibidor da diferenciação do trofoblasto (CANIGGIA et al., 2000). Os fatores de transcrição HIF afetam a placentação e a vascularização, ativando a expressão gênica do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (BAČENKOVÁ et al., 2022).

Segundo QU & KHALIL (2020), as mudanças hemodinâmicas relacionadas à gravidez requerem remodelação uteroplacentária e redistribuição do fluxo sanguíneo em diferentes tecidos e órgãos-alvos maternos. Adaptações fisiológicas e hormonais em mediadores endoteliais e nas vias de contração vascular desempenham um papel na regulação do fluxo sanguíneo sistêmico e uteroplacentário. Além disso, as metaloproteinases de matriz (MMPs) desempenham um papel na degradação das proteínas da MEC e do remodelamento uteroplacentário e vascular ao longo da gravidez.

As células natural killer uterinas (uNK), que são abundantes no endométrio decidualizado, crescem em torno das artérias espirais e secretam uma série de fatores de crescimento angiogênicos que desempenham um papel muito importante na placentação relacionada à imunologia, remodelamento vascular das artérias uterinas e na angiogênese (CROY et al., 2000). As mudanças na remodelação uteroplacentária e placentária diminuem a vascularização (Figura 03), e consequentemente o fluxo sanguíneo placentário e levam a restrição do crescimento intrauterino do feto (IUGR) (SHAH & KHALIL, 2015).

Figura 03- Placentação Defeituosa na PE



A- durante a gravidez normal: mudança fenotípica de integrinas epiteliais para endoteliais, aumento da expressão/atividade da metaloproteinase da matriz (MMP) e a interação da molécula complexa de histocompatibilidade HLA-C com seu receptor retificador do canal K (KIR) e subsequente diminuição da atividade da célula natural killer (NK) causam uma maior invasão trofoblástica de artérias espirais profundas na decidua, degradação do colágeno e remodelação uteroplacentária e aumento da tolerância materna, levando a vascularização placentária suficiente e ao fluxo sanguíneo. **B-** na PE: troca fenotípica defeituosa das integrinas epiteliais, a diminuição das MMPs e o aumento das células NK causam apoptose citotrofoblástica, invasão rasa de artérias espiraladas na decidua superficial, aumento da deposição de colágeno, crescimento-restritivo da remodelação, e a intolerância materna, levando à colocação defeituosa e à isquemia placentária. VSM, músculo liso vascular (Adaptado de QU & KHALIL, 2020).

As moléculas que estão envolvidas nos processos invasivos dos EVT são moléculas de adesão celular (CAMs), como integrinas, caderinas e fibronectina, metaloproteinases (MMPs) e inibidores teciduais de MMPs (TIMPs). Durante a invasão trofoblástica da decidua, o EVT migra e degrada, com o auxílio das MMPs, o tecido extracelular endometrial matricial (ECM). A placentação inadequada tem

sido relacionada ao desenvolvimento de doenças associadas à gravidez, como a pré-eclâmpsia (ADU-GYAMFI; DING; WANG., 2020).

As metaloproteinases de matriz (MMPs) são endopeptidases dependentes de zinco que desempenham um papel no remodelamento tecidual (MONTAGNANA et al., 2009; LI et al., 2014) e promovem a proteólise e degradação de diferentes proteínas na MEC (CHEN & KHALIL, 2017). As MMPs são produzidas como pró-MMPs, que são clivadas em MMPs ativas (RAFFETTO & KHALIL, 2008; VISSE & NAGASE, 2003). As MMPs incluem colagenases, gelatinases, estromelinas, matrilisinas e MMPs do tipo membrana (RAFFETTO & KHALIL, 2008).

As MMPs participam da remodelação do tecido endometrial durante o ciclo menstrual e estral e na remodelação uterina durante a gravidez (ULBRICH et al., 2011). O MMP-2 é a principal MMP no cordão umbilical e o nível de soro MMP-9 é elevado durante a gravidez saudável (MONTAGNANA et al., 2009). A MMP-2 também tem uma alta expressão em trofoblastos extravilosos invasores (ISAKA et al., 2003), e a invasão do trofoblasto mediada pelo fator de crescimento epidérmico está associada ao aumento da expressão de MMP-9 (QIU et al., 2004). O MMP-1 é expressa em citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos da placenta e nadecídua e pode desempenhar um papel na invasão do trofoblasto (QU & KHALIL, 2020).

O TGF- β pode promover a invasão do trofoblasto na decídua, aumentando a expressão da metaloproteinase-2 da matriz (MMP2) e da MMP9. O TGF- β , por outro lado, pode inibir a invasão do trofoblasto na decídua, diminuindo a expressão de MMP2 e MMP9, diminuindo a deposição de fibronectina, principalmente pelo aumento da expressão tecidual de TIMP1 e ciclooxigenase-2 (COX-2) (ADU-GYAMFI; DING; WANG., 2020).

Foi demonstrado, *in vitro*, que a COX-2 e a prostaglandina E2 (PGE2), que é mediada pela COX-2 em conjunto com o TGF- β 1, podem inibir a invasão de células trofoblastas humanas (BAČENKOVÁ et al., 2022).

Os trofoblastos invasores e as MMPs também podem ser regulados por microRNAs. Na PE, o aumento da expressão placentária do miR 125b-1-3p pode reduzir a expressão do S1PR1, um receptor de proteínas G acoplado a bicamada fosfolipídica que facilita a invasão dos trofoblastos humanos (LI et al., 2014). O aumento da expressão na placenta miR-517a/b e miR517c também pode contribuir

para a diminuição da invasividade dos trofoblastos extravilosos e da hipoxia placentária associada com PE (ANTON et al., 2015). Na PE, o aumento da expressão de miR-204 poderia ter como alvo a expressão do MMP-9 e, por sua vez, diminuir a invasão trofoblástica de artérias maternas espirais uterinas (TANTI;PANDEY;GOSWAMI, 2015).

Além disso, o óxido nítrico (NO) pode desempenhar um papel fundamental, estando envolvido na regulação do fluxo sanguíneo no leito vascular fetal placentário (HODŽIĆ et al., 2017; HOLWERDA et al., 2013). O NO é acoplado através da sinalização Flt1 à invasão do citotrofoblasto e à motilidade induzida pelo VEGF (AHMED et al., 1997). Ele também medeia a regulação positiva induzida por VEGF da VE-caderina em trofoblastos endovasculares (CHANG et al., 2005), todos, processos necessários para o desenvolvimento placentário (NORIS; PERICO; REMUZZI., 2005). Em virtude dessas propriedades vasodilatadoras e angiogênicas/vasculogênicas únicas, o NO gerado localmente parece ser fundamental para promover a invasão endovascular do citotrofoblasto durante a placentação normal (ZHOU et al., 1997). Assim, é possível que as alterações placentárias da PE reflitam uma capacidade reduzida das células do citotrofoblasto para formar NO (NORIS; PERICO; REMUZZI., 2005). Essa diminuição da atividade do NO da placenta pré-eclâmptica não é consequência de um defeito na enzima formadora de NO (BAYLIS et al., 1998; NORIS; BENIGNI; REMUZZI, 1996) mas sim, o resultado da atividade reduzida ou meia-vida de NO (NORIS; PERICO; REMUZZI., 2005).

Como a PE cede após o parto do bebê e da placenta, o desenvolvimento inadequado da placenta tem sido implicado como um dos principais fatores relacionados à desordem. Os fatores de risco predisponentes e as consequentes inaptações placentárias são as principais causadoras da invasão superficial de trofoblasto, deficiente remodelação expansiva das artérias espiraladas, e a placentação e vascularização defeituosas, levando à RUPP e à isquemia/hipóxia placentária (QU & KHALIL, 2020).

➤ 5.3.3-RESPOSTAS ANTIANGIOGÊNICAS

A angiogênese consiste, por definição, no crescimento de novos vasos, de células endoteliais, a partir de vasos já pré-existentes (BOELDT & BIRD, 2017). É um processo morfogenético, multicelular, altamente dinâmico, complexo e fundamental para o desenvolvimento de tecidos e órgãos, embora cada um deles tenha suas estruturas vasculares diferentes (MENDES et al., 2019). A formação de novos vasos é regulada por fatores angiogênicos, os quais são proteínas circulantes (SOVIO et al., 2017). Os fatores pró-angiogênicos livres agem nos processos de proliferação, sobrevivência e fenestração de células endoteliais (HERRAIZ et al., 2017).

Durante a gestação, os fatores angiogênicos mais importantes são: o VEGF e o PIGF. Ambos são proteínas pró-angiogênicas e sua produção é estimulada pela hipóxia. O VEGF é produzido pela decídua materna por células ou linfócitos NK e o PIGF tem efeitos na circulação colateral (MUNDIM et al., 2016). O NO age como um mediador crítico de agentes angiogênicos (HUANG et al., 2012). Os fatores pró-angiogênicos contribuem para a angiogênese, enquanto fatores antiangiogênicos agem inibindo este processo de formação de novos vasos a partir de vasos pré-existentes (HERRAIZ et al., 2017).

Em uma situação em que há hipóxia tecidual, os sinais enviados desencadeiam a angiogênese (BENTLEY & CHAKRAVARTULA, 2017). Nos tecidos de adultos saudáveis, a manutenção da vasculatura é mais comum do que a criação de novos vasos. Mas ao longo do ciclo menstrual e durante a gestação, o crescimento de vasos uterinos é mais comum (BENTLEY & CHAKRAVARTULA, 2017).

Acredita-se que o aumento de hormônios, como gonadotrofina coriônica humana (HCG), estradiol e progesterona, pode desviar o equilíbrio a favor da angiogênese (MENDES et al., 2019). Além disso, a presença de fatores de crescimento elevados e citocinas, devido ao processo de implantação e placentação, favorecem a formação de novos vasos (BOELDT & BIRD, 2017; MOFFETT-KING, 2002).

Há indícios de que o evento chave da PE seja a isquemia/hipóxia placentária, a qual ocorre em virtude do remodelamento incompleto das artérias espirais uterinas. A hipóxia, por sua vez, resulta na liberação de vários fatores da placenta que geram efeitos profundos no sistema cardiovascular. Esse conjunto de moléculas inclui fatores como a tirosina quinase-1 solúvel do tipo fms, o receptor de angiotensina II (ANG II) tipo 1 (AT1R) e os autoanticorpos agonísticos (AT1AA); citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), o fator induzível pela hipóxia (HIF) e espécies reativas de oxigênio (ROS) que geram disfunção generalizada do endotélio vascular materno (LAMARCA et al., 2005; GILBERT et al., 2008).

A liberação destes fatores bioativos localmente nas proximidades da placenta poderia atuar nas MMPs uteroplacentárias, causando uma maior redução em desenvolvimento e da vascularização da placenta e maior progressão da isquemia placentária e na restrição de crescimento intrauterino fetal (IUGR). Além disso, a liberação desses fatores bioativos sistemicamente dentro da circulação materna poderia atuar no endotélio, vírus herpes simples (HSV) e MMPs vasculares, e na ECM, levando à vasoconstrição generalizada e a HTN-Preg (QU & KHALIL, 2020).

Segundo LAMARCA et al., 2009, a identificação do autoanticorpo agonístico do receptor circulante da angiotensina II tipo I (AT1-AA) é de grande interesse para a compreensão do papel da imunidade na fisiopatologia da PE. Esses autoanticorpos circulantes são fatores que atuam no endotélio vascular, causando a disfunção endotelial e mudanças no relaxamento derivado do endotélio e nos fatores de contração. Os fatores bioativos também atuam no músculo liso vascular (VSM) e afetam o mecanismo de contração vascular, levando a um aumento da vasoconstrição (QU & KHALIL, 2020).

Altos níveis de AT1AAs se correlacionam com a gravidade da doença devido à sua associação com a presença de hipertensão, proteinúria e sFlt-1 (SIDDIQUI et al., 2010). Outros fatores liberados pela placenta atuam sinergicamente com o sFlt-1 para induzir um ambiente antiangiogênico (HOD; CERDEIRA; KARUMANCHI, 2015). E se a transição de baixa para alta tensão de oxigênio ocorrer muito rapidamente, leva a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) que iniciam uma cascata de eventos associados à redução da

remodelação das artérias maternas espirais, incluindo aumento da inflamação e liberação de fatores proteicos antiangiogênicos na circulação materna, como o fator solúvel de crescimento endotelial vascular/tirosina quinase-1 do tipo fms (sFlt-1) e a endogлина solúvel (sEng) (ZHU;CHEN; LI, 2020).

A endoglin (Eng), relacionada à diminuição das funções invasivas, é um receptor para TGF- β , que é expresso em citotrofoblastos durante o primeiro trimestre e é promovido pelo TGF- β 1 e TGF- β 3. O TGF- β 3 também promove a produção de sEng (MANO et al., 2011). Segundo QU & KHALIL (2020), estas mudanças ocorrem em vasos sistêmicos, eles causam disfunção vascular generalizada e hipertensão (HTN), enquanto as alterações nos glomérulos renais causam endoteliose glomerular, aumento da permeabilidade glomerular e proteinúria. As alterações nos vasos cerebrais causam edema cerebral e apreensões, e as mudanças nos vasos hepáticos levam à síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa de plaquetas (HELLP).

A sinalização do VEGF não é apenas importante para a angiogênese, mas também para manter a saúde endotelial em certos leitos vasculares especializados, como fígado, rim, cérebro, bem como órgãos endócrinos, como o tecido tireoidiano, no qual é constitutivamente expressa para manter as fenestrações endoteliais (KAMBA et al., 2006).

Nas células endoteliais, o VEGF aumenta a concentração de Ca^{2+} livre do citosol ($[Ca^{2+}]$), a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e a prostaciclina (PGI₂) (NISHIMURA et al., 2011). A semaforina 3B, uma nova proteína trofoblástica antiangiogênica, pode sinergizar com a sFlt1, interferindo na sinalização do VEGF e contribuindo para a patogênese da PE (ZHOU et al., 2013).

O VEGF é sintetizado constitutivamente por podócitos no glomérulo renal, onde mantém a saúde da célula endotelial e promove a formação de fenestras (QU & KHALIL, 2020), e que, juntamente com as células endoteliais e a membrana basal, constituem a barreira de filtração glomerular, assegurando sua permeabilidade. Os podócitos ou células epiteliais viscerais são células altamente especializadas, que revestem a superfície do endotélio da cápsula glomerular seletiva. Os podócitos após sofrerem lesão podem-se desprender da membrana basal

glomerular e serem excretados na urina; nessa situação, eles podem estar viáveis, ou terem sofrido apoptose ou necrose (PETERMANN & FLOEGE, 2007).

Segundo QU & KHALIL (2020), o PlGF é um fator pro-angiogênico que se liga ao VEGFR-1 e melhora os efeitos angiogênicos do VEGF. A PlGF tem apenas um décimo da afinidade do VEGF para VEGFR-1, mas seus níveis circulantes são ~40 vezes maiores do que os de VEGF ao longo da gravidez. Os níveis plasmáticos de PlGF significativamente aumentam para a ordem de ~353 pg/mL durante as semanas 21 e 22 de gestação, subindo constantemente para ~574 pg/mL após as semanas 29 e 30 de gestação (KRAUSS; PAUER; AUGUSTIN, 2004). Os níveis circulantes de PlGF diminuem na PE, e a diminuição é mais aparente no início do que no final da PE (MARCH et al., 2015).

O PlGF é homólogo ao VEGF, tendo aproximadamente 50% de equivalência (EHRlich et al., 2017). O PlGF é um resíduo de ácido amínico de glicoproteínas diméricas, possui atividade pró-angiogênica, pró-inflamatória e é liberado pela placenta (GURNADI et al., 2015; LECARPENTIER & TSATSARIS, 2016). O PlGF é expresso predominantemente na placenta, e é expresso em baixos níveis em tecidos como: coração, fígado, pulmão, tireoide, músculo esquelético e osso (CHAU; HENNESSY; MAKRIS, 2017). Existem quatro isoformas do PlGF: a PlGF-1, PlGF-2, PlGF-3 e PlGF-4. Durante todo o período de desenvolvimento embrionário, estas isoformas são muito importantes devido à sua participação na vasculogênese (JARDIM et al., 2015).

O PlGF promove o crescimento das células endoteliais, a vasculogênese placentária e a vasodilatação dos vasos uterinos (SHAH & KHALIL, 2015). Este fator, em experimentos com ratos, também promove a vasodilatação das artérias de resistência mesentérica de ratas grávidas via VEGFR-1 e pelo fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) -ativação mediada de pequena condutância pelos canais K ativados por Ca^{2+} (SKCa) (MANDALÁ et al., 2012). Uma diminuição nos níveis circulantes de PlGF pode diminuir as respostas dos vasodilatadores na PE (QU & KHALIL, 2020).

Os fatores angiogênicos ativam dois receptores de fatores de crescimento endotelial presentes nas células endoteliais vasculares: o receptor de domínio de

inserção de quinase (KDR) e o receptor tirosina quinase 1 tipo fms (Flt-1) (LECARPENTIER; TSATSARIS, 2016). O KDR está envolvido na ação do VEGF em células endoteliais, enquanto o Flt-1 atua suprimindo a angiogênese, pois sequestra o VEGF extracelular (MENDES et al., 2019). Os níveis de sFlt-1 são da ordem de ~1,5 ng/mL em mulheres grávidas, permanecendo em grande parte estáveis, porém mostrando um aumento após 36 semanas de gestação (SHAH & KHALIL, 2015). Em mulheres com PE, estudos demonstram um desequilíbrio entre sFlt-1, VEGF, e PIGF no plasma (MARCH et al., 2015; MAYNARD et al., 2003). Foram constatados níveis circulantes maiores de sFlt-1 em portadoras de PE precoce e tardia (MARCH et al., 2015).

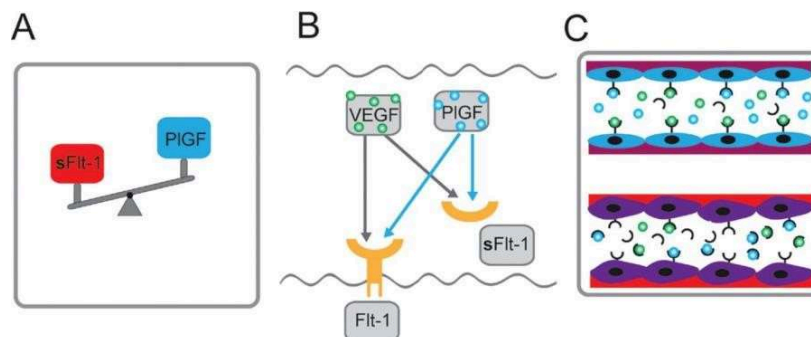
O gene Flt-1 tem sua expressão altamente regulada pelos níveis de oxigênio. Em situação de hipóxia, ocorre regulação positiva do gene Flt-1 e por conseguinte produção predominante da forma solúvel, sFlt-1 (LECARPENTIER & TSATSARIS, 2016). A isquemia/hipoxia placentária pode desencadear a produção de sFlt-1. Durante a hipoxia placentária, o fator de transcrição HIF-1 se liga à região do promotor gênico flt-1, levando à regulação positiva do sFlt-1 (MAYNARD et al., 2003). A sFlt-1 e15a, é uma variante do sFlt-1 e é mais abundante forma liberada pela placenta, liga-se ao VEGF e por sua vez diminui a migração das células endoteliais, a invasão e a formação de tubos (QU & KHALIL, 2020). A sFlt-1 e15a é expressa no sinciciotrofoblasto, e seus níveis no soro são 10 vezes mais altos em mulheres com PE do que nas grávidas saudáveis (PALMER et al., 2015).

O sFlt-1 é solúvel, está presente na circulação e compreende os domínios extracelulares de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1/Flt-1). O sFlt1 age se ligando ao PIGF livre, desta maneira, impede que haja interação do PIGF com os receptores de superfície das células endoteliais, o que contribui para a disfunção endotelial (JIM; KARUMANCHI, 2017). Além disso, em uma gestação considerada normal, o sFlt-1 desempenha importante papel protetor para a placenta e para o feto, pois regula a sinalização excessiva de VEGF que pode causar danos maternos/fetais (FAN et al., 2014).

A relação de circulação de sFlt-1 para PIGF (relação sFlt-1/PIGF) é maior em PE (Figura 04). do que em mulheres grávidas saudáveis, do segundo trimestre em diante, e pode servir como um preditor de PE precoce (MARCH et al., 2015). A

remoção extracorpórea de sFlt-1 circulantes em pacientes com PE diminui a relação sFlt-1/PlGF, ameniza os sintomas, e prolonga a gravidez (THADHANI et al., 2016), fato que corrobora para demonstrar o papel da sFlt-1 em PE (QU & KHALIL, 2020).

Figura 04-Representação Esquemática da Expressão Alterada dos Fatores Angiogênicos e Antiangiogênicos na PE



A- O “equilíbrio” angiogênico é deslocado para um aumento do sFlt-1 antiangiogênico e uma diminuição do PlGF na circulação materna. O resultado é uma mudança para um estado antiangiogênico. **B-** São apresentados os receptores e ligantes envolvidos na angiogênese com relevância para a PE. VEGF e PlGF ligam-se a Flt-1 em muitas células. Uma variante de splicing de gene deste receptor, sFlt-1, atua como um receptor de limpeza. **C-** VEGF e PlGF são necessários para a homeostase das células endoteliais. A circulação de sFlt-1 no sangue materno leva a uma diminuição líquida de PlGF e VEGF na vasculatura. A homeostase da célula endotelial é perturbada pelo equilíbrio angiogênico alterado e pode resultar em disfunção endotelial (Adaptado de Verlohren; Stepan; Dechend, 2012).

Na PE, o aumento dos níveis séricos de sFlt-1 ocorre concomitantemente à diminuição dos níveis de PlGF. Pois, ao circular, o sFlt-1, leva a diminuição de níveis de PlGF e VEGF livres no sangue. O VEGF e o PlGF se ligam naturalmente ao Flt-1 e são necessários para o funcionamento adequado das células endoteliais. Porém, com o aumento de níveis de sFlt-1, o VEGF e o PlGF se ligam ao sFlt-1 ao invés de se ligarem ao Flt-1. Por sua vez, o sFlt-1 atua como receptor, mas não traduz os sinais suprimindo os fatores angiogênicos. Desta maneira, o equilíbrio é deslocado a favor dos fatores antiangiogênicos resultando em disfunção endotelial (EHRlich et al., 2017; VERLOHREN; STEPAN; DECHEND, 2012).

Em trabalhos *in vitro*, explantes humanos de placenta, o VEGF através de uma ação sobre VEGFR-2 estimula a produção de sFlt-1 ou VEGFR1, que, por sua vez antagoniza as ações do VEGF. Esta modulação de feedback do VEGF por sFlt-1 pode representar um mecanismo de proteção que controla os níveis VEGF e evita danos à placenta e ao feto por excesso de VEGF durante a gravidez (FAN et al., 2014).

O fator de crescimento placentário (PlGF), o VEGF, o TNF- α , as interleucinas (IL) 1 β , IL6, IL8, são substâncias importantes para o remodelamento vascular a fim de fornecer fluxo sanguíneo adequado ao feto (BOELDT & BIRD, 2017). Os níveis circulantes de TNF α são maiores na PE do que em mulheres grávidas saudáveis (MORENO-EUTIMIO et al.,2014). O TNF- α aumenta a permeabilidade vascular, a proliferação de fibroblastos e a ativação de linfócitos promovendo a produção de interleucina-6 (IL-6) e IL-8. Ele desregula a sintase endotelial de óxido nítrico (eNOS) e a biogênese mitocondrial, levando à disfunção mitocondrial e a tensão oxidativa (SÁNCHEZ-ARANGUREN et al., 2014). O TNF- α também altera a expressão de moléculas de adesão em vasos placentários (LAMARCA et al., 2008).

Segundo GERMAIN et al., 2007, a produção de TNF- α e outras citocinas inflamatórias ocorre no interior de micropartículas de sinciotrofoblastos circulantes, que estão elevadas em mulheres pré-eclâmpticas.

A IL-6 promove a dimerização do receptor de superfície GP-130 em células endoteliais e rompe as junções estreitas nestas células, levando à disfunção vascular e ao aumento da permeabilidade vascular (LOCKWOOD et al., 2008).

A IL-10, é outra citocina anti-inflamatória envolvida na PE. O aumento na produção de IL-10 tem sido associado com sucesso gestacional, enquanto os baixos níveis têm sido encontrados em pré-eclâmpticas (HANNA et al., 2000; HUBER et al., 2002). Estudos têm demonstrado que os níveis de IL-10 são reduzidos no plasma e na placenta das mulheres com PE e em ratos RUPP (CORNELIUS et al.,2015; PEIXOTO et al., 2016).

Além disso, a exposição de trofoblastos placentários à hipoxia estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e diminui a IL-10 (CHANG & DONG, 2009). A IL-10 pode regular a resposta dos monócitos durante a gravidez controlando a expressão dos genes TNF- α e IL-1 (MATIAS et al., 2015), e os seus efeitos regulatórios mediados pela IL-10 podem ser perdidos em PE. Curiosamente, o ácido úrico estimula a liberação de citocinas de monócitos, e como a hiperuricemia é frequentemente observada em mulheres com PE, os monócitos de mulheres com PE produzem mais TNF- α e IL-1 do que os monócitos de gestantes saudáveis (MATIAS

et al., 2015).

Segundo QU & KHALIL (2020), os monócitos e macrófagos são os importantes produtores de citocinas. Os monócitos produzem mais TNF- α e IL-6 quando tratado com plasma de portadoras de PE (RAHARDJO et al., 2014).

O fator α 1 induzível por hipóxia (HIF1 α), uma subunidade do HIF1, é superexpresso em células trofoblastas da placenta pré-eclâptica (LYALL, 2005; CANIGGIA & WINTER, 2002; RAJAKUMAR et al., 2004). O HIF1 medeia as adaptações celulares a condições de baixo oxigênio, ativando a transcrição de vários genes. Em explantes de vilosidades humanas sob baixa tensão de oxigênio, HIF1 regula positivamente a expressão do fator de crescimento transformador- β 3 (TGF- β 3) (CANIGGIA et al., 2000) um potente inibidor da diferenciação precoce de trofoblastos (CANIGGIA et al., 1999).

A HIF-1 regula direta ou indiretamente mais que 2% dos genes humanos, incluindo VEGF, o fator de crescimento transformador beta-3 (TGF- β 3), e a óxido nítrico sintase (NOS) (SHAH & KHALIL, 2015). A expressão do HIF aumenta durante a gravidez, provavelmente devido a um aumento dos níveis circulantes plasmáticos dos hormônios estrogênio e da progesterona. O estrogênio estimula a HIF-2 uterina, e a progesterona regula positivamente a expressão do HIF-1 uterina (DAIKOKU et al., 2003).

Os níveis circulantes de HIF-1 são ainda mais elevados na PE em comparação com as mulheres grávidas (AKHILESH et al., 2013). O HIF-1 pode contribuir para a patogênese da PE ao regular positivamente o sFlt-1 e o sEng, aumentando a expressão do mRNA ET-1, reduzindo a invasão do trofoblasto e induzindo a enzima conversora de ANG II (ECA) e a produção de ANG II (SHAH & KHALIL, 2015).

➤ 5.3.4-DISFUNÇÃO VASCULAR DO MÚSCULO LISO NA PE E O PAPEL DO CÁLCIO.

O Ca²⁺ é um dos principais determinantes da contração do VSM. Durante a gravidez, ocorre um aumento da atividade dos canais de potássio ativados por cálcio (KSCa) diminuindo a tonicidade da artéria uterina e [Ca²⁺]_c, levando a aumentos no

fluxo sanguíneo uteroplacentário. Na PE, a atividade dos canais KSCa é suprimida, levando ao aumento da tonicidade da artéria uterina e $[Ca^{2+}]_c$, vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo fetal (XIAO; ZHU; ZHANG, 2014). Na hipóxia, a diminuição dos fatores relaxantes reduz a VSM pela extrusão Ca^{2+} , enquanto o aumento dos fatores de contração elevam a concentração do Ca^{2+} e a contração VSM (CHEN & KHALIL, 2017).

A proteína quinase C (PKC) aumenta a sensibilidade da força do miofilamento ao Ca^{2+} e aumenta a contração do VSM (QU & KHALIL, 2020). Essa contração do VSM, decorre da fosforilação de PKC inibe a miosina fosfatase e, por sua vez, aumenta a fosforilação da cadeia leve da miosina. A PKC também fosforila a calponina, uma proteína de ligação à actina que inibe a miosina ATPase, levando a uma maior interação actina-miosina (CHEN & KHALIL, 2017).

A Rho é uma família de pequenas proteínas de ligação a GTP que são envolvidas na migração celular, reorganização do citoesqueleto, e na contração de VSM (CHEN & KHALIL, 2017). A RhoA se liga ao GTP e ativa a Rhocinase (ROCK). A ROCK tem duas isoformas, ROCK-1 (ROCK-I, ROK) e a ROCK-2 (ROCK-II, ROK), que contribuem para a formação de microvilosidades placentárias durante a gravidez (QU & KHALIL, 2020). Em PE as vilosidades placentárias mostram expressão anormal de ROCK-II e apoptose do sinciciotrofoblasto (ZDRAVKOVIC et al., 2005). A ROCK aumenta a sensibilidade de Ca^{2+} das proteínas contráteis em pequenas artérias subcutâneas de mulheres com PE (VAN WIJK et al., 2002). A Rho-quinase pode estimular a IL-17 a fosforilar o resíduo inibitório de eNOS Thr495, diminuindo assim a produção de NO na PE (NGUYEN et al., 2013).

Entretanto, foi demonstrado uma diminuição da expressão ROCK nas artérias umbilicais das mulheres com PE (FRIEL et al., 2006), o que torna importante examinar melhor o papel da ROCK nas mudanças da PE (QU & KHALIL, 2020).

➤ 5.3.5-ESTRESSE OXIDATIVO

Na gestação normal caracteristicamente observa-se que o aparecimento de estresse oxidativo de baixo grau e há aumento dos níveis circulantes de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas e redução na capacidade antioxidante total. Por volta da

10^a a 12^a semana, o fluxo sanguíneo materno na placenta provoca aumento de oxigenação local e elevação na atividade das enzimas antioxidantes (MENDES et al., 2019). Porém, na PE a atividade enzimática antioxidante é diminuída em relação a gestação normotensa (WILLIAMSON et al., 2017).

Segundo QU & KHALIL (2020), a gravidez representa um estado de estresse oxidativo ocasionado por um aumento do metabolismo materno e da atividade metabólica placentária. Durante a gravidez, o aumento da produção placentária de ROS é contrabalançado por antioxidantes (SHAH & KHALIL, 2015). Na PE, a isquemia/hipóxia placentária favorece o estresse oxidativo (SÁNCHEZ-ARANGUREN et al., 2014), e os níveis de antioxidantes podem não ser suficientes para contrabalançar o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (NAKAMURA et al., 2009).

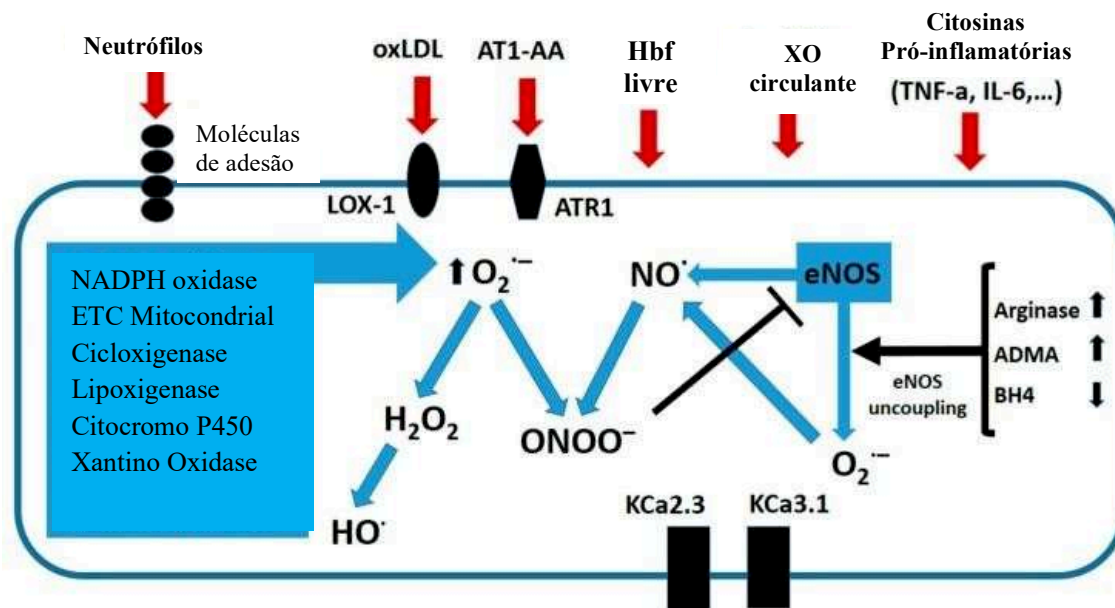
Segundo DASINGER (2020), o estresse oxidativo envolve a produção de ROS, que incluem radicais superóxido (O_2^-), radicais peróxidos de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila (OH^-) (Figura 05). Como são moléculas altamente reativas, elas podem provocar danos estruturais e fisiológicos ao DNA, RNA e proteínas que podem contribuir para a patogênese da PE.

O desequilíbrio entre a produção de ROS e as defesas antioxidantes resultam em estresse oxidativo. O estresse oxidativo relacionado à presença de ROS ocasiona a superprodução de hemoglobina fetal (HbF), a qual reage de maneira espontânea com o oxigênio gerando radicais livres, e pode ser considerada como um novo fator patológico da PE. A hemoglobina e os produtos de degradação gerados são tóxicos e contribuem para o estresse oxidativo na circulação materna (WILLIAMSON et al., 2017).

Os níveis aumentados de ROS podem interagir com os lipídeos aumentando a peroxidação lipídica e resultando na disfunção endotelial que tem um papel crucial na patologia dessa doença (WILLIAMSON et al., 2017).

A disfunção endotelial resulta em alteração do tônus vascular, hipertensão, permeabilidade vascular, edema, sobrecarga renal com possível surgimento de proteinúria, aumento de fatores pró-coagulantes e comprometimento de diversos órgãos (NADERI; TSAI; KHANDELWAL, 2017).

Figura 05-Principais Mediadores e Fontes de Estresse Oxidativo no Endotélio Pré-Eclâmptico.



Fatores circulantes no sangue de mulheres pré-eclâmpticas podem atuar nas células endoteliais (CEs) para induzir estresse oxidativo. Estes incluem espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas por neutrófilos (LDL-ox), autoanticorpos agonistas contra receptores de angiotensina (AT1-AA), hemoglobina fetal livre (HbF), Xantina oxidase (XO) circulante e citocinas (i.e., TNF- α). Em CEs, vários sistemas enzimáticos, incluindo a cadeia de transporte de elétrons, NADPH oxidases e ciclooxigenases, podem produzir superóxido ($O_2^{\bullet-}$). Em certas circunstâncias, isso pode levar ao aumento da expressão de Arginase II, aumento da dimetilarginina assimétrica (ADMA) e a perda do cofator tetrahydrobiopterina (BH4) e óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) sintase pode se tornar desacoplada. Em vez de $\bullet NO$, a eNOS não acoplada produz ($O_2^{\bullet-}$). O óxido nítrico pode então reagir com $O_2^{\bullet-}$ para produzir peroxinitrito ($ONOO^-$), um poderoso oxidante cujas proteínas de nitrato podem induzir danos ao DNA. Além disso, $ONOO^-$ pode inibir a atividade do eNOS. A eliminação de superóxido de $\bullet NO$ prejudica a vasodilatação dependente do endotélio. As ROS também podem regular negativamente os canais de potássio ativados por cálcio $KCa_{2.3}$ e $KCa_{3.1}$, que são importantes gatilhos elétricos de vasodilatação (Adaptado de AOUACHE, 2018).

Os neutrófilos e monócitos são as principais fontes de ROS na PE (QU & KHALIL, 2020). Os neutrófilos de mulheres com PE produzem mais peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e causam mais danos nas células endoteliais do que os neutrófilos de mulheres grávidas típicas (TSUKIMORI et al., 2005).

Os neutrófilos também produzem óxido nítrico (NO), que pode proteger as células dos potenciais efeitos nocivos do $O_2^{\bullet-}$ durante a gravidez (QU & KHALIL, 2020). O (NO) é importante na regulação da resistência vascular, pois é um vasodilatador potente (EHSANIPOOR et al., 2013). Durante a gestação, o NO é responsável, por regular o fluxo sanguíneo placentário, além de participar ativamente do desenvolvimento da placenta e da invasão trofoblástica (LASKOWSKA et al., 2013).

Entretanto, na PE, o excesso de O_2^- reage com o NO produzido pelos neutrófilos para formar o peroxinitrito ($ONOO^-$), reduzindo a biodisponibilidade de NO e ocasionando danos às células endoteliais (TSUKIMORI et al., 2005). A NADPH oxidase, uma enzima ligada à membrana, catalisa a redução de um elétron do oxigênio para O_2^- . Além disso, estudos demonstraram que a isoforma da NADPH oxidase NOX1 é superexpressa na placenta de mulheres com PE (CUI et al., 2006), e que células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) quando tratadas com soro PE tem um aumento da expressão do mRNA da subunidade da NADPH oxidase gp91phox e aumento da produção de O_2^- . Esse mesmo tratamento resulta em superexpressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que produz excesso de NO e, por sua vez, aumenta as ROS e promove lesão das células endoteliais (QU & KHALI, 2020).

O estímulo e a liberação de NO pelo endotélio saudável, ocorrem em situações de hipoperfusão tecidual. Desta forma, há diminuição do tônus vascular e aumento da perfusão sanguínea na tentativa de reverter à situação de isquemia tecidual (BRANDÃO; CABRAL; CABRAL., 2011). Segundo LASKOWSKA et al., 2013, a diminuição de NO pode constituir a causa potencial do mecanismo fisiopatológico da PE. Nos trofoblastos vilosos do primeiro trimestre, o estresse oxidativo excessivo afeta a expressão de miRNAs envolvidos na angiogênese, apoptose, resposta imunológica, e inflamação, contribuindo assim para a patogênese da PE (CROSS et al., 2015).

A diminuição da expressão das enzimas antioxidantes tais como heme oxigenase-1 (HO-1), heme oxigenase-2 (HO-2), superóxido de cobre/zinco dismutase, glutatona peroxidase, e a catalase estão associadas à PE (COHEN et al., 2015; QU & KHALIL, 2020). Uma proteína que demonstrou desempenhar um papel importante na gravidez é a heme oxigenase-1 (HO-1) (GEORGE et al., 2014; LEVYTSKA et al., 2013). A heme oxigenase existe como duas isoformas primárias, HO-1 e (HO-2), originárias de genes homólogos não alélicos. Embora a HO-1 tenha sido descoberta principalmente como uma enzima envolvida no catabolismo heme, evidências crescentes mostram que essa enzima tem propriedades antioxidantes, anti- inflamatórias e citoprotetoras (BAKRANIA et al., 2018).

A HO é uma enzima limitadora responsável pela taxa de degradação do

grupo heme, abiliverdina, o ferro livre e o monóxido de carbono no retículo endoplasmático. A biliverdina é rapidamente reduzida no citosol pela enzima biliverdina redutase a bilirrubina, um antioxidante. O HO-1 através de seus produtos inibe o estresse oxidativo, a inflamação e a apoptose (KLAASSEN et al., 2008).

A deficiência humana de HO-1 produz estresse oxidativo, lesão de células endoteliais e elevação do Fator de Von Willebrand (YACHIE et al., 1999). O desequilíbrio ROS/antioxidante leva a peroxidação lipídica, aumento do tromboxano A2 (TXA2), e a perda da atividade de peroxidase de glutatona na placenta (MRESLAN & A KHALIL, 2010). Além disso, experimentos em animais mostraram que os níveis placentários de HO-1 são reduzidos em RUPP em comparação com ratas grávidas normais, apoiando o papel do estresse oxidativo na PE (ZHANG et al., 2020).

O tecido placentário, principalmente o sinciotrofoblasto, possui pouca capacidade antioxidativa. Diante disso, as alterações na maneira com que o sangue perfunde o espaço interviloso provocam o desenvolvimento do que se caracteriza como estresse oxidativo. O sincício então passa a apresentar maior atividade de apoptose/necrose, liberando, na circulação materna, grande quantidade de material sincicial, fatores antiangiogênicos e debris (DE OLIVEIRA; KARUMANCHI; SASS., 2010). Todas essas moléculas provocam ativação de leucócitos sistêmicos, geram estímulos para maior adesão plaquetária, vasoconstrição e resposta inflamatória generalizada. Essa resposta inflamatória é mediada principalmente por citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , INF-gama (interferon- gama) e IL-6 (interleucina-6) (REDMAN; SACKS; SARGENT, 1999).

Em mulheres com PE, ocorre uma diminuição dos níveis no plasma do antioxidante ascorbato produto do ácido ascórbico (vitamina C) que está associado à dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial reduzida, e a administração de ácido ascórbico melhora a dilatação mediada pelo fluxo, suportando uma relação entre o estresse oxidativo e a disfunção endotelial em PE (CHAMBERS et al., 2001).

Segundo KNIGHT et al (1998), foi verificado a maior presença de micropartículas sinciciais na circulação de pacientes com PE do que em gestantes normais. Recentemente, GERMAIN et al (2007), demonstrou que essas partículas derivadas do processo necrótico sincicial estimulam a produção de citocinas

inflamatórias por monócitos circulantes, participando ativamente do desencadeamento e da manutenção da resposta inflamatória na PE.

Segundo KIRBAS et al (2016), uma redução na defesa antioxidante poderia contribuir para este ambiente pró-oxidante no estado antioxidante total. Este desequilíbrio leva potencialmente a um acúmulo de radicais livres que podem ter efeitos deletérios para função endotelial na mãe, bem como influenciar na função dos trofoblastos que são responsáveis pela remodelação das artérias maternas espirais durante a fase de placentação (XU et al., 2009).

Também foi constatado a elevação de marcadores de resposta inflamatória de fase aguda na PE, como leucocitose, hipoalbuminemia e elevação de proteína C-reativa (TERRONE et al., 2000; DERZSY et al., 2010). Além do papel proposto do estresse oxidativo na PE, também há evidências de suporte para a influência do estresse oxidativo na ativação do sistema imunológico (DASINGER; ABAIS-BATTAD; MATTSON, 2020).

➤ 5.3.6-INFLAMAÇÃO

A gravidez normal é caracterizada, fisiologicamente, por um estado de inflamação leve no qual há evidências de ativação de granulócitos e monócitos circulantes envolvidos em um processo inflamatório discreto (BOELDT & BIRD, 2017; CHAIWORAPONGSA; CHAEMSAITHONG; YEO, 2014). No processo de invasão trofoblástica nota-se a interação das células imunes e dos seus subprodutos com as células endoteliais. As células imunes, como: células T auxiliares, células natural killer (NK), células dendríticas e macrófagos estão presentes em grande quantidade na camada decídua e desempenham papel crucial no processo de implantação e estabelecimento da placenta. Essas células são responsáveis pela produção de fatores de crescimento e citocinas. Pode-se destacar: o fator de crescimento placentário (PIGF), o VEGF, o TNF- α , interleucina (IL) 1 β , IL6, IL8, sendo todos esses fatores importantes no processo de placentação e neovascularização (MENDES et al., 2019).

Existe um equilíbrio entre às células T auxiliares imunoestimulantes tipo 1 (Th1) e células T auxiliares imunoinibitórias tipo 2 (Th2). Há evidências de que um desequilíbrio entre a proporção Th1/Th2 em mulheres com PE favoreça a resposta

de células Th1 pró-inflamatórias e a produção de citocinas pró-inflamatórias (ARRIAGA-PIZANO et al., 2005). Foi verificado que no sangue de gestantes, com PE, há aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias em resposta à isquemia placentária, ativação de células T pró-inflamatórias e diminuição de citocinas reguladoras. À medida que a gestação avança o desequilíbrio entre resposta pró e anti-inflamatória aumenta (HARMON et al., 2016).

As células T reguladoras (Tregs) desempenham um papel importante na implantação e placentação adequadas durante a gravidez normal. No entanto, uma diminuição no número de Tregs foi observada em mulheres com PE em relação à uma gravidez saudável (BARDOS et al., 2020), e essa redução nas Tregs pode desencadear vias envolvidas na resposta imune exacerbada observada na PE (DASINGER; ABAIS-BATTAD; MATTSON, 2020).

A inflamação intravascular é uma característica da PE, sua presença por si só, não é suficiente para causar a doença (CHAIWORAPONGSA; CHAEMSAITHONG; YEO, 2014). Além disso, infecções e/ou inflamações podem predispor o endotélio deixando-o mais fragilizado aos efeitos negativos das proteínas antiangiogênicas (NADERI; TSAI; KHANDELWAL, 2017).

Ainda que a complexa fisiopatologia da PE não esteja completamente esclarecida, é possível inferir, com base na literatura, que ocorre vasoespasm generalizado e ativação da coagulação, provavelmente relacionados ao dano endotelial mediado pelo sistema imunológico materno (FACCA; KIRSZTAJN; SASS, 2012). Na PE parece haver uma perda da “tolerância materna”, que, normalmente, existe durante a gestação. Com o desequilíbrio entre o sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) dos trofoblastos e das células naturalkillers surge uma série de alterações fisiopatológicas que, clinicamente, se manifestam como PE (ROBERTS et al., 1989; PERES, 2007).

Existem duas classes de moléculas de HLA, classe I (HLA-I) e classe-II (HLA-II), que são reconhecidas pelas células T CD8 e CD4, respectivamente (APPS et al., 2009). As moléculas HLA-I também são ligantes para receptores de células NK semelhantes a imunoglobulinas (KIR) e receptores semelhantes a imunoglobulinas leucocitárias (LILR) expressos por células natural killer e células mielomonocíticas do sistema imunológico inato (PARHAM, 2005).

Os citotrofoblastos na gravidez expressam moléculas complexas de histocompatibilidade como HLA-C, HLA-E, e HLA-G, que interagem com seus respectivos receptores inibitórios KIR, CD 94/NKGs e ILT-2 em células naturais killer (NK), inibindo assim as células NK e impedindo-as de atacar os tecidos placentários e fetais (TROWSDALE & MOFFETT, 2008). Na PE, ocorre uma diminuição na interação HLA-C/KIR o que pode resultar em um aumento da atividade das células NK e no ataque aos tecidos placentários e fetais (HIBY et al., 2004).

Existem seis loci HLA-I que expressaram produtos proteicos: três moléculas clássicas – HLA-A, HLA-B, HLA-C – e três moléculas não clássicas HLA-I – HLA-E, HLA-F, HLA-G. O HLA-A clássico e o HLA-B são expressos de forma ubíqua, com exceção de neurônios, células germinativas e trofoblastos. Além disso, os níveis de expressão clássica de HLA-I podem variar significativamente entre os tipos de células e podem ser regulados por citocinas como o interferon- γ (IFN- γ) (APPS et al., 2009).

Enquanto a gravidez típica está associada a uma ativação moderada do sistema complemento, a HTN-Preg está associada a um aumento dos produtos de ativação do sistema complemento Bb, C3a e C5a (LILLEGARD et al., 2013). As mulheres com PE possuem mais neutrófilos aderentes ao endotélio dos vasos subcutâneos, o que pode contribuir para a disfunção endotelial materna (LEIK & WALSH, 2004).

Foi demonstrado que as modificações epigenéticas são afetadas por variações nos metabólitos, que, em última análise, modificam a proliferação e a função das células T (SMITH et al., 2013; ANDRADE-OLIVEIRA et al., 2015) e a geração de estresse oxidativo em estados de doença crônica (YARA; LAVOIE; LEVY, 2015); no entanto, mais investigações são necessárias para entender completamente se esses sistemas estão integrados para contribuir para a doença (DASINGER; ABAIS-BATTAD; MATTSON, 2020).

➤ 5.4-BIOMARCADORES

A utilização de biomarcadores pode auxiliar na estratificação de risco e terapias para prevenir a PE, por meio de um modelo multivariado com a associação de biomarcadores e fatores clínicos como ferramentas preditivas (KARUMANCHI &

GRANGER et al., 2016). Sabe-se que a fisiopatologia da PE envolve fatores anti e pró-angiogênese. O PIGF e o sFlt-1 demonstraram resultados promissores no que diz respeito ao prognóstico de pacientes com PE (IOST et al., 2022).

As ferramentas de diagnóstico avançadas têm sido úteis para detectar o aumento dos níveis dos fatores bioativos circulantes tais como; fatores antiangiogênicos; citocinas, angiotensina; anticorpos receptores; espécies reativas de oxigênio (ROS) em mulheres com PE (ALI & KHALIL, 2015; POSSOMATO-VIEIRA & KHALIL, 2016). Segundo ZHANG et al.,2020, a velocimetria por doppler mostra frequentemente entalhes diastólicos precoces da artéria uterina bilateral da artéria uterina em mulheres de PE.

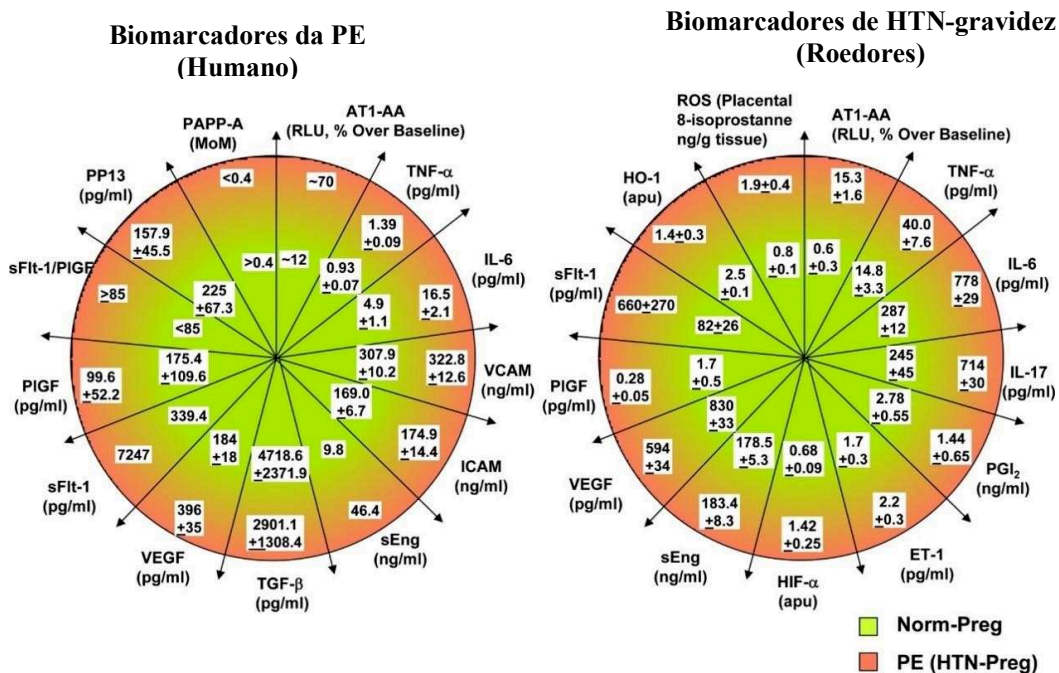
Vários são os vasos fetais estudados pela técnica do Doppler. Dentre os vasos arteriais, se destacam a artéria umbilical e a artéria cerebral média. O estudo dopplervelocimétrico desses vasos é amplamente aceito e difundido nas clínicas obstétricas (SANTA CECÍLIA, 2007). Isto se dá pela facilidade de obtenção dos traçados (principalmente os da artéria umbilical) e por impactar positivamente as taxas de mortalidade perinatal, ao identificar fetos em hipóxia secundária à má perfusão placentária, isto é, em processo de centralização de fluxo (DUBIEL et al., 1997; HABEK et al., 2004). A correlação entre alteração no Doppler de artéria umbilical e acidemia em sangue fetal já está bem documentada. (HUNG & HUNG, 2006; LEITE, 1998; OKAMURA; WATANABE; ANDO, 1996).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) incentiva todos os países a adotar e promover estratégias de previsão de PE. Os métodos preditivos variam de ferramentas básicas de diagnóstico a biomarcadores. Há um grande número de fatores bioativos na circulação e no líquido amniótico que podem ser utilizados como biomarcadores de PE. Alguns desses biomarcadores também mostraram padrão semelhante em modelos animais de HTN-Preg (Figura 06) (ZHANG et al.,2020).

Com o advento de medidas profiláticas para PE e IUGR assimétrico (uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico e suplementação de cálcio) e a necessidade de iniciá-las precocemente na gestação, o Doppler de artérias uterinas, no primeiro e segundo trimestres gestacionais, vem ganhando força como método de rastreamento para pacientes em risco de desenvolver estas patologias e, por conseguinte,

candidatas a tais medidas profiláticas (COOMARASAMY et al., 2003; VAINIO; KUJANSUU; ISSO-MUSTAJÄRVI, 2002).

Figura 06-Comparação de Biomarcadores de PE e HTN-Preg.



Biomarcadores em mulheres Norm-Preg e PE e em roedores Norm-Preg e HTN-Preg. AT1-AA, autoanticorpo agonístico do receptor de angiotensina tipo 1; ET-1, endotelina-1; HIF- α , α do fator induzível por hipóxia; HO-1, hemeoxigenase 1; ICAM, molécula de adesão intercelular; IL-6, interleucina-6; MoM, múltiplo da mediana; PAPP-A, proteína plasmática A associada à gravidez; IGP2, prostaciclina; PIGF, fator de crescimento placentário; PP13, proteína placentária 13; sEng, endoglin solúvel; ROS, espécies reativas de oxigênio; sFlt-1, tirosina quinase solúvel tipo fms-1; TGF β , fator transformador de crescimento β ; TNF- α , fator de necrose tumoral- α ; VCAM, molécula de adesão celular vascular; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.; (Adaptado de ZHANG et al., 2020).

Em 1977, FITITZGERALD & DRUMM publicaram a utilização do Doppler como método não invasivo de avaliação da circulação fetal. Desde então incontáveis novas técnicas dopplervelocimétricas, aparelhos e estudos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de melhorar, cada vez mais, a abordagem não invasiva do bem estar materno-fetal.

O estudo dopplervelocimétrico materno se resume ao Doppler de artérias uterinas, que produz dados importantes sobre a qualidade da placentação, ou seja, o grau de adequação hemodinâmica uterina à gestação (NICOLAIDES; RIZZO; HECHER, 2000; PAPAGEORGHIU & BINDRA, 2001).

A velocimetria da artéria uterina (entalhe) por Doppler é uma análise na forma de onda da artéria uterina como um marcador preditivo para PE tardia e restrição do crescimento fetal. A PE é predita a partir da presença de incisuras diastólicas precoces da artéria uterina bilateral ou de um índice de pulsatilidade médio acima de 95% para a idade gestacional (ZHANG et al., 2020). Embora o Doppler da artéria uterina seja uma ferramenta conveniente e não invasiva, seu uso como único teste preditivo para PE mostrou baixa acurácia (PEDROSO et al., 2018).

Por outro lado, modelos preditivos que combinam a análise da forma de onda Doppler da artéria uterina no primeiro trimestre com características maternas e marcadores bioquímicos, podem alcançar uma taxa de detecção de mais de 90% para PE de início precoce (KHONG et al., 2015).

Foi sugerido múltiplos biomarcadores de triagem para PE, incluindo fatores angiogênicos e antiangiogênicos envolvidos no desenvolvimento placentário, marcadores de disfunção endotelial, citocinas inflamatórias e anticorpos contra receptores de angiotensina (CHAIWORAPONGSA et al., 2014; FOREST et al., 2012).

Alguns dos índices bioquímicos intimamente relacionados ao início da PE incluem aumento da relação sFlt-1/PlGF, níveis solúveis de tirosina quinase-1 do tipo fms (sFlt-1), o fator de crescimento endotelial vascular livre (VEGF), a endoglicina solúvel (sEng) e o DNA fetal livre de células (cffDNA), o fator de crescimento placentário (PlGF), a proteína placentária 13 (PP13) e a proteína plasmática associada à gravidez A (PAPP-A) (NALJAYAN & KARUMANCHI, 2013; SCAZZOCCHIO & FIGUERAS, 2011; RAGHUPATHY, 2013). O sFlt-1 circulante materno e o sEng estão aumentados e o PlGF livre é diminuído várias semanas antes dos sinais e sintomas da PE (WIDMER et al., 2007; ROMERO et al., 2008; LEVINE et al., 2006). Entre esses fatores bioquímicos, a relação sFlt-1/PlGF mostra certa precisão na predição de PE (LIU et al., 2015; OHKUCHI et al., 2013).

O Doppler de artérias uterinas, entre 12 e 18 semanas de gestação, em gestantes de alto risco, apresentou capacidade de prever a ocorrência de intercorrências gestacionais graves, decorrentes da migração/invasão trofoblástica insuficiente (SANTA CECÍLIA, 2007). Os níveis de biomarcadores circulantes podem mostrar algumas diferenças raciais/étnicas (ZHANG et al., 2020). As

pesquisas demonstraram que as associações entre baixos níveis de PIGF e altos níveis de sEng e PE de início precoce foram mais fortes em brancos e hispânicos do que em negros. Níveis mais altos de sFlt-1 (ou sVEGFR-1) foram associados ao aumento do risco de PE de início precoce apenas em mulheres hispânicas e brancas (YANG et al., 2016). Diferenças raciais/étnicas também foram documentadas no TNF- α . Um padrão pró-inflamatório com aumento da atividade biológica do TNF- α foi mais comum entre as mulheres afro-americanas em comparação com as mulheres caucasianas (MENON et al., 2011). As MMPs podem servir como biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos para certos distúrbios vasculares (WANG & KHALIL, 2018).

A identificação de biomarcadores da PE, presentes no início da gravidez, permitirão a investigação adequada do risco associado àquela gestação, o que possibilitará a adoção de medidas terapêuticas específicas e necessárias. Assim, a intervenção clínica individualizada e precoce certamente contribuirá para o maior êxito da gestação, bem como com a redução de morbimortalidade materna e perinatal (MENDES et al., 2019).

5.5-FATORES DE RISCO

As diretrizes do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) de 2019 (WEBSTER et al., 2019) classificam a ocorrência de PE de alto risco se houver uma história de doença hipertensiva durante uma gravidez anterior ou uma doença materna, incluindo doença renal crônica, doenças autoimunes, diabetes ou hipertensão crônica. O risco moderado está associado à nuliparidade, idade ≥ 40 anos, índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m (BROWN et al., 2018), histórico familiar de PE, gravidez multifetal ou intervalo gestacional superior a 10 anos (WEBSTER et al., 2019).

A ampla variabilidade na incidência da PE pode estar parcialmente relacionada a diferenças nos fatores de risco e preditores de PE em diferentes partes do mundo. Nos países em desenvolvimento a incidência de PE pode atingir 10% das gestações e isso está relacionado aos cuidados maternos e pré-natais inadequados, à manutenção inadequada de registros médicos, recursos e ferramentas de diagnóstico limitados e menor confiança nos dados relatados de estudos clínicos e

epidemiológicos nesses países (ZHANG et al., 2020).

Existem fatores clínicos adicionais que aumentam significativamente o risco de PE, incluindo pressão arterial média elevada antes de 15 semanas de gestação (NORTH et al., 2011), síndrome do ovário policístico (BAHRI KHOMAMI et al., 2019; YU et al., 2016; QIN et al., 2013), distúrbios respiratórios do sono (PAMIDI et al., 2014) e várias infecções, como doença periodontal, infecções do trato urinário (RUSTVELD; KELSEY; SHARMA., 2008) e infecções do trato gastrointestinal como a *helicobacter pylori* (BELLOS; DASKALAKIS; PERGIALIOTIS., 2018; NOUROLLAHOPOUR SHIADEH et al., 2019).

De acordo com SHEN (2017), a análise da PE precoce e tardia, demonstrou que os fatores de risco partilhados, incluem o índice de massa corpórea (IMC), paridade, história da PE, e o nascimento de gêmeos. Outros fatores de risco são a hipertensão crônica, diabetes pré-gestacional e lúpus eritematoso sistêmico (JAUNIAUX & BURTON, 2016; EVERETT, 2013).

Para DOS SANTOS (2022), características como, idade materna, condições socioeconômicas, nível de escolaridade, cor e etnia, antecedentes pessoais e familiares, alguns polimorfismos nos genes maternos e o histórico obstétrico, influenciam na incidência e no agravamento das síndromes hipertensivas (SH).

A presença de um fator de risco alto, dois ou mais fatores de risco moderados, é utilizada para ajudar a orientar a profilaxia da aspirina, que é eficaz na redução do risco de PE se administrada antes das 16 semanas de gestação (ASKIE et al., 2007; BUJOLD et al., 2010). Atualmente, a aspirina é a única terapia com evidências robustas apoiando seu uso para reduzir o risco de PE em mulheres de alto risco (MOL et al., 2016). As recomendações atuais orientam o uso de aspirina em baixas doses (75–150 mg) como profilaxia a partir de 12 semanas de gestação até o parto (NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE, 2019). Quando tomada antes de 16 semanas de gestação, a aspirina em baixas doses tem um efeito modesto, mas consistente, estimado para reduzir o risco de PE, em aproximadamente, 10% (ASKIE et al., 2007).

5.5.1-IDADE MATERNA

Um dos possíveis fatores de risco para PE é a idade materna (TYAS; LESTARI; AKBAR., 2019). A idade materna avançada, definida como a idade ≥ 35 anos no momento do parto, está associada a um risco até 3 vezes maior de desenvolvimento de PE e quando a idade materna é >40 anos a probabilidade preditiva é maior (KHALIL et al., 2013; LAMMINPÄÄ et al., 2012; YOGEV et al., 2010; BALASCH & GRATACÓS, 2012). No entanto, uma maior incidência de PE também ocorre em mulheres com menos de 20 anos de idade (CAVAZOS- REHG et al., 2015).

Um estudo realizado na China mostrou que mulheres na faixa etária de 35 a 39 anos e ≥ 40 anos apresentaram risco aumentado de sofrer PE de 3,80 e 7,46 vezes respectivamente, quando comparadas à idade reprodutiva normal (SHAN et al., 2018). Outro estudo realizado no Japão também constatou que mulheres com idade > 45 anos apresentaram 1,86 vezes mais chances de ter PE, sendo 2,03 vezes de PE grave (OGAWA et al., 2017). A idade materna avançada foi considerada risco independente para piores desfechos em pacientes com PE (LAMMINPÄÄ et al., 2012).

Segundo ZHANG et al., 2020, a idade materna tem variações nos países orientais, ocidentais e em desenvolvimento e nos últimos anos tem apresentado aumento significativo nos países ocidentais. A média de idade das mulheres em trabalho de parto nos países ocidentais aumentou de 29,3 anos em 2003 para 29,8 anos em 2009 e a proporção de mulheres com idade materna ≥ 35 anos é menor nos países do leste do que nos do Oeste.

Nas últimas décadas, as mudanças econômicas, tecnológicas e sociais no mundo desenvolvido aumentaram significativamente o número de mulheres que adiam o parto até os 30 anos ou mais (HUANG et al., 2008). Entre 1980 e 1993, na União Europeia, a idade maternamédia no primeiro parto aumentou em 1,5 anos, passando de 27,1 para 28,6 anos (BREART, 1997.). Entre 1991 e 2001, nos Estados Unidos, a porcentagem de primíparas de 35 a 39 anos aumentou 36% e a de mulheres de 40 a 44 anos aumentou 70% (CNATTINGIUS & STEPHANSSON, 2002; HEFFNER, 2004).

Essa enorme mudança demográfica tornou-se um importante problema de saúde pública, uma vez que numerosos estudos têm indicado que o aumento da idade

materna (35 anos de idade ou mais) está associado a um risco aumentado de morbidade materna, intervenções obstétricas e resultados adversos da gravidez (JOSEPH et al., 2005; CLEARY- GOLDMAN et al., 2005; SAFTLAS et al., 1990; JOLLY et al., 2000; DILDY et al., 1996; CONDE-AGUDELO; BELIZÁN; DÍAZ-ROSSELLO., 2000; FRETTS et al., 1995; CNATTINGIUS et al., 1992).

POON e colaboradores (2010) avaliaram o risco associado à idade materna de acordo com a gravidade da PE e por meio de análise de regressão logística multivariada, nesse estudo,concluíram que o risco de PE tardia aumenta em 4% a cada acréscimo de um ano na idade materna após os 32 anos. No entanto, a idade materna não está associada com risco acrescido de PE precoce.

5.5.2-CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS E NÍVEL DE ESCOLARIDADE

O baixo nível socioeconômico (NSE) é relatado como fator de risco para PA elevada em adultos (COLHOUN; HEMINGWAY; POULTER., 1998; DIEZ ROUX et al., 2002; LOUCKS et al., 2011). As medidas das condições socioeconômicas têm sido relacionadas ao aumento do risco de PE e dentre elas podemos incluir a privação social (HAELTERMAN et al., 2003), os baixos níveis de renda (CHOE; MIN; CHO., 2016), o baixo nível educacional (SILVA et al., 2008) e a existência ou não de ajuda médica governamental (KIM et al., 2018).

Estudos revelaram que o baixo nível socioeconômico (NSE) está associado a complicações na gravidez, como aborto, parto prematuro, PE, eclâmpsia e diabetes gestacional(BO et al., 2002; PEACOCK; BLAND; ANDERSON., 1995; SILVA et al., 2008; STEPHANSSON et al., 2001); e que mulheres com baixo nível socioeconômico são menos propensas a receber assistência pré-natal o que leva a piores resultados obstétricos (LEE et al., 2016; LEPPÄLAHTI et al., 2013; PAREDES et al., 2005).

Além disso, o risco de desfechos perinatais adversos, como complicações no nascimento, menor peso ao nascer e prematuridade ou termo precoce, é maior nos grupos de renda mais baixa do que nos grupos de renda mais alta (STARFIELD et al., 1991; BORDERS et al., 2007). Mulheres em ocupações manuais são mais propensas a experimentar morbidades graves durante a gravidez e no trabalho de parto em comparação com aquelas em empregos gerenciais/profissionais (CHOE; MIN; CHO., 2016). Esse gradiente socioeconômico de morbidades maternas graves

é independente da etnia, do índice de massa corporal (IMC) e da idade (LINDQUIST; KNIGHT; KURINCZUK., 2013).

A relação entre a escolaridade materna e o desfecho da gestação tem acentuada variabilidade em diferentes regiões (ACEVEDO-GARCIA; SOOBADER; BERKMAN, 2007; ACEVEDO-GARCIA; SOOBADER; BERKMAN, 2005; ROSS et al., 2019). No mundo ocidental, a educação pós-secundária é mais comum em comparação com o mundo oriental e em desenvolvimento. Isto é, em grande parte, devido à diferença marcante no padrão de vida, à menor renda e a diminuição da acessibilidade ao ensino superior no mundo em desenvolvimento (ZHANG et al., 2020). Embora a relação entre o nível de escolaridade materna e a incidência de PE não tenha sido diretamente estudada, o ensino superior materno pode estar associado a um menor risco de Hipertensão Arterial Sistêmica na Gravidez (HAS-Preg) (BLUMENSHINE et al., 2010).

Na literatura, as condições socioeconômicas e o baixo nível de escolaridade se caracterizam como um fator de risco porque as gestantes que se encaixam nessa situação possuem menor informação e portanto baixa adesão terapêutica (HENRIQUES et al., 2022).

5.5.3-ETNIA E RAÇA

A raça é frequentemente listada como um fator de risco associado para PE. No entanto, as ciências sociais têm mostrado que raça não é uma categoria biológica robusta, mas sim um conceito social, cultural e político com profundas raízes históricas. As categorias raciais são geralmente baseadas de forma não uniforme na cor da pele (por exemplo, branca ou negra), origem geográfica (por exemplo, asiático), cidadania (por exemplo, afro-americano) e idioma (por exemplo, hispânico) (FASANYA et al., 2021).

A incidência de PE varia entre mulheres de diferentes raças, com maior incidência em mulheres afro-americanas (5,2%) do que em mulheres caucasianas, hispânicas (4,0%) e asiáticas (3,5%), quando associada à idade materna, paridade, escolaridade e idade gestacional (CAUGHEY, 2005). Estudos multiétnicos em grande escala ilustram a variabilidade dentro dessas amplas categorias raciais

(Branco, Negro ou Afro-Americano, África do Norte, ÁfricaSubsaariana, Costa do Marfim, Guiné, Hispânico, Caribe Hispânico, República Dominicana, Cuba, México, América do Sul, Equador, Argentina, América Central, Asiático, Ásia Oriental,China, Sudeste Asiático/Ilhas do Pacífico, Filipinas, Ásia Centro-Sul, Irã e Multirracial/Outros), quase incentivando aos clínicos a reconsiderar a utilidade da raça como fator de risco para PE (FASANYA et al., 2011).

No geral, as mulheres hispânicas e asiáticas mostram um risco reduzido, enquanto as mulheres negras não hispânicas apresentam PE mais grave em comparação com as mulheres brancas não hispânicas durante a primeira gravidez (GHOSH et al., 2014). Além disso, enquanto a incidência geral de HTN-Preg em mulheres asiático-americanas é de 2,72%, as mulheres filipinas-americanas são mais propensas a experimentar PE do que outros grupos étnicos asiáticos (ROSENBERG et al., 2005). Entre os grupos asiático-americanos, a incidência de PE é de 5,30% em filipinos, 2,80% em asiático-indiano, 2,34% em coreano, 2,21% em vietnamita, 2,19% em japonês, 1,41% em chinês e 2,98% em outros grupos étnicosasiáticos (LI;BINONGO;KANCHERLA, 2019). Além disso, as taxas de PE são mais altas em filipinos, havaianos nativos e outras ilhas do Pacífico, mas menores em chineses e outros grupos asiáticos em comparação com os brancos, e isso provavelmente está relacionado à idade materna, obesidade e gravidez múltipla (NAKAGAWA et al., 2016). Acredita-se que o aumento da incidência de PE em mulheres afro-americanas (AA) seja secundário a uma variedade de fatores, incluindo hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, nível socioeconômico (NSE) e acesso desigual a cuidados pré-natais adequados (CROKE, 2019; BOUTER & DUVEKOT, 2020; BIBBINS-DOMINGO et al., 2017).

Coletivamente, enquanto a contribuição da raça para a PE poderia ser mais bem avaliada em populações homogêneas, como na Ásia, África e Oriente Médio, é mais difícil se avaliar o papel associado à raça em sociedades multirraciais e multiculturais. Portanto, embora a incidência média de PE em países asiáticos e africanos possa ser representativa de toda a sociedade, a incidência média de PE nas Américas, por exemplo, deve ser considerada com cautela, pois pode não refletir a diversidade racial e étnica na sociedade (ZHANG et al., 2020). Estudos globais sobre disparidades raciais e étnicas na PE enfatizam a natureza peculiar das categorias raciais, refletindo a composição diferente das populações minoritárias em

cada país (FASANYA et al., 2021).

No Brasil um estudo epidemiológico de Gomes et al (2020), analisou os óbitos maternos por PE, na década de 2010. Com relação a raça, as mulheres pardas foram as mais acometidas com 51,38%, seguida por 32,70% branca, 12,21% preta, 2,65% ignorado, 0,95% indígena e por último 0,11% amarela. A variável ignorada é maior que a indígena e a amarela, indicando que esse dado foi desprezado no preenchimento das declarações de óbito. Em três regiões do país: Norte, Nordeste e Centro-oeste, a raça parda apresentou maior percentual dos óbitos maternos por PE.

Segundo dados de 2018, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as mulheres pardas ou pretas apresentam menor frequência nas consultas pré-natais que as brancas, visto que na região Norte foi observada uma diferença de dez pontos entre mulheres brancas e pardas ou pretas, que realizaram o mínimo de quatro consultas, com 98,5% e 87,9% respectivamente. Assim, esses dados demonstram a desigualdade no acesso à assistência à saúde da mulher para gestantes pretas ou pardas, um reflexo do papel sociocultural da mulher negra, marcado por processos de vulnerabilidade e exclusão social.

Para ZHANG et al., 2020, a etnia paterna também pode desempenhar um papel na incidência de PE. Dados de pesquisas revelaram que a paternidade asiática foi associada à menor taxa de PE (OR de 0,76, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,68 – 0,85), comum aumento na taxa de PE (OR de 1,13, IC 95% 1,02–1,26) entre pais com etnia diferente em comparação com aqueles com a mesma etnia (CAUGHEY et al., 2005). Devido às diversas características demográficas, culturais, socioeconômicas e às diferentes localizações geográficas e ambientais para diferentes segmentos da população das Américas, avaliar o papel da etnia paterna poderia ser ainda mais complexo quando comparado a uma sociedade mais homogênea como a China (ZHANG et al., 2020). No entanto, na literatura, a raça negra é a etnia com maior prevalência e que se associa como um fator de risco (HENRIQUES et al., 2022). As taxas de incidência de PE diferem não apenas por raça, mas também dentro de uma raça. As categorias raciais familiares são, na verdade, bastante heterogêneas (FASANYA et al., 2011).

5.5.4-DIETA

Os padrões alimentares antes e durante a gravidez podem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento da hipertensão gestacional, incluindo a PE. Embora limitadas, há algumas evidências que sugerem que dietas ricas em frutas e vegetais, nozes, grãos integrais, leguminosas, peixes e óleos vegetais são benéficas e protegem o organismo de distúrbios hipertensivos (RAGHAVAN et al., 2019).

Pesquisas sugerem que dietas caracterizadas por maior ingestão de frutas e/ou vegetais podem reduzir o risco de PE (RAGHAVAN et al., 2019; OKEN et al., 2007; BRANTSÆTER et al., 2009; BORGEN et al., 2012; ENDESHAW et al., 2015; MI et al., 2019; HAJIANFAR et al., 2018; ABBASI; BAKHSHIMOUGHADDAM; ALIZADEH., 2021; ARVIZU et al., 2019).

Um estudo observacional norueguês avaliou a dieta de 23 mil mães e concluiu que a dieta rica em alimentos e óleos de origem vegetal estava associada a um risco reduzido de PE (OR 0,72, IC 95% 0,62-0,85) (BRANTSÆTER et al., 2009). Outra pesquisa, com mais de 30 000 mulheres nulíparas, verificou que a ingestão de frutas frescas, consumo ≥ 330 g/dia, e frutas secas, consumo ≥ 4 g/dia, reduz o risco de PE (BORGEN et al., 2012; PERRY; STEPHANOU; RAYMAN., 2022). As dietas calóricas com alto teor de sal e baixa ingestão de magnésio e cálcio durante a gravidez têm sido relacionados à hipertensão na PE (HTN-Preg) (BIRUKOV et al., 2019; SCHOENAKER; SOEDAMAH-MUTHU; MISHRA, 2014).

De acordo com o estudo incluindo mães e crianças norueguesas (MoBa), uma dieta caracterizada por maior ingestão de carnes processadas, lanches salgados e bebidas doces está associada a um risco aumentado de PE (OR de 1,21, IC 95% 1,03-1,42) (BRANTSÆTER et al., 2009); e o consumo de bebidas açucaradas, ≥ 125 mL/dia, associa-se a um risco de 1,27 vezes maior de PE (OR de 1,27, IC 95% 1,05-1,54) (BORGEN et al., 2012). Dados de um estudo de caso-controle iraniano, com 510 mulheres grávidas, adeptas a uma dieta com alta ingestão de carnes vermelha e processada, batatas fritas e pickles demonstraram um risco quase seis vezes maior de PE (OR de 5,99, IC 95% 3,41-10,53) (ABBASI; BAKHSHIMOUGHADDAM; ALIZADEH., 2021).

Estudos em animais, ratas grávidas, mantidos em uma dieta rica em gordura

demonstram o aparecimento de um alto metabolismo lipídico e manifestações semelhantes à PE (ZHANG et al., 2020). Em comparação, dietas ricas em fibras e potássio e alimentos derivados de plantas parecem reduzir o risco de PE (LONGO-MBENZA et al., 2008; FREDERICK et al., 2005). Uma dieta rica em fibras, com ingesta média de 25 a 30 g/dia, é recomendada para mulheres grávidas com o objetivo de reduzir o risco de PE (PERRY; STEPHANOU; RAYMAN., 2022). Porém, quantidades de fibra acima de 30 g podem até aumentar o risco de PE (BRANTSÆTER et al., 2011).

Outros fatores nutricionais mostraram efeitos em modelos animais de HTN-Preg e podem desempenhar um papel importante. Um exemplo disso é a dieta materna contendo altos níveis de folato, vitamina B12 e ácido docosahexaenóico (DHA) que é capaz de reduzir o risco de distúrbios cognitivos na prole adulta (KEMSE et al., 2018). Além disso, uma suplementação combinada de ácido fólico, vitamina B12 e ácido graxo ômega-3 melhorou os níveis placentários da citocina anti-inflamatória IL-10 em um modelo de rato de HTN-Preg e diminuiu os níveis da citocina inflamatória TNF- α em fígados de descendentes de 3 meses de idade (KEMSE et al., 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde et al., 2012, as necessidades de folato estão aumentadas na gravidez devido à rápida divisão das células no feto e ao aumentadas perdas urinárias. No entanto, cerca de 85% dos estudos mostraram que mulheres com PE apresentaram maior concentração sérica de homocisteína do que aquelas sem PE (MARDALI et al., 2021), e essa alta concentração de homocisteína poderia estar associada a um menor nível de folato ou vitamina B12 (DAI et al., 2021). O ácido fólico mostrou um efeito protetor apenas sobre a PE pós-parto precoce. Isto é consistente com estudos que demonstraram que a associação entre a suplementação com ácido fólico e a PE depende do perfil de risco das mulheres (WEN et al., 2016).

A análise dos dados nutricionais, fez com que a a OMS emitisse uma recomendação de que as mulheres grávidas devem ter suplementos de cálcio para prevenir a PE (ZHANG et al., 2020). Estudos anteriores a essa recomendação demonstraram que a taxa de cálcio dietético inferior a 700 mg aumenta o risco de PE, e a suplementação de cálcio, doses ≥ 1 g/dia, para mulheres com baixo teor de cálcio na dieta pode reduzir o risco de PE em 30% a 50% (HOFMEYR et al., 2018;

KHANAM et al., 2018).

A ingestão de cálcio pode regular a PA aumentando sua concentração intracelular. Por outro lado, a baixa ingestão de cálcio pode levar à PA elevada, estimulando a liberação de renina e paratormônio, hormônios que causam vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica e aumento da PA (VILLA-ETCHEGOYEN et al., 2019). A suplementação de cálcio parece particularmente benéfica em mulheres com baixa ingestão de cálcio e mulheres com risco aumentado de PE (KHAING et al., 2017; MACKILLOP, 2015; HOFMEYR et al., 2018).

As diretrizes da OMS recomendam a administração diária de suplementos de cálcio e vitamina D a partir de 20 semana de gestação. No entanto, essas recomendações devem ser adotadas com cautela, pois a incidência de PE é maior nos países ocidentais do que nos países orientais, embora dietas ricas em cálcio são mais comuns nos países ocidentais. Além disso, a suplementação recomendada com vitamina D para mulheres grávidas e lactantes pode precisar ser ajustado em diferentes países (ZHANG et al., 2020).

A ingestão adequada de vitamina D, para gestantes, é frequentemente definida como 15 µg (600 UI)/dia, com uma concentração sérica de <50 nmol/L (>20 ng/mL) de 25 (OH) D representando deficiência (DEL VALLE et al., 2011; EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, NUTRITION AND ALLERGIES, 2016).

Segundo HUTABARAT et al., 2018, um estudo de meta-análise afirmou que a deficiência de vitamina D na gravidez aumenta o risco de gestações patológicas, incluindo riscos aumentados de PE, parto prematuro e baixo peso ao nascer. A vitamina D pode ser protetora por sua capacidade de modular respostas pró-inflamatórias, promover angiogênese, diminuir a PA e manter a capacidade de sobrevivência ao trofoblasto e tolerância imunológica (EVANS et al., 2004; CARDUS et al., 2006; VELLOSO et al., 2007; HYPPÖNEN, 2005; HUTABARAT et al., 2018).

A deficiência na ingestão de cálcio e vitaminas antioxidantes é mais comum e pode ser responsável pela maior incidência de PE no mundo em desenvolvimento em comparação com os países ocidentais e mais desenvolvidos (LÓPEZ-

JARAMILLO; GARCÍA; LÓPEZ, 2005). Acredita-se que as mulheres grávidas na Ásia, Oriente Médio, África e América Latina estejam com deficiência de vitamina D (VAN DER PLIGT et al., 2018). Assim, se usado adequadamente em diferentes regiões do mundo, o cálcio e vitamina D podem ser suplementos relativamente acessíveis para reduzir a incidência de PE (ZHANG et al., 2020).

5.5.5-PARIDADE

Existe a hipótese de que a PE seja mais comum nas primeiras gestações porque as mulheres que experimentam esse evento na primeira gravidez, por razões genéticas ou ambientais, podem decidir não engravidar novamente. Além disso, a subfecundidade tem sido associada a um maior risco de PE (BASSO et al., 2003). Assim, um distúrbio subjacente pode resultar em PE na primeira gravidez e infertilidade subsequente (HERNÁNDEZ-DÍAZ; TOH; CNATTINGIUS., 2009). A comparação de fatores de risco, constatou que vários deles são comuns para a hipertensão na gravidez (HG) e a PE (especialmente a PE tardia); incluindo IMC 25, nuliparidade, história da PE, diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, e o nascimento de gêmeos (SHEN et al., 2017). Estudos mostraram que:

- ✓ O risco para múltiparas sem história de PE foi em torno de 1%;
- ✓ A incidência de PE associada ao parto antes de 34 semanas de gestação foi de 0,42% em primíparas e 0,11% em múltiparas sem história de PE;
- ✓ E o risco foi 6,8% e 12,5% em mulheres com uma ou duas gestações anteriores afetadas, respectivamente (HERNÁNDEZ-DÍAZ; TOH; CNATTINGIUS., 2009).

A nuliparidade é um fator de risco para PE (ØDEGÅRD, 2000), e a incidência de PE é maior em primíparas do que múltiparas (LI; BINONGO; KANCHERLA, 2019; GOLD et al., 2014; LISONKOVA & JOSEPH, 2013). A primiparidade também aumenta os riscos de HG e PE com a mesma magnitude (CONDE-AGUDELO & BELIZÁN, 2000).

O menor risco de PE entre mulheres múltiparas tem sido atribuído à dessensibilização após exposição a antígenos paternos na placenta durante gestações

anteriores (LUO et al., 2007; SAFTLAS et al., 2003). A mudança de paternidade foi associada ao aumento dos riscos tanto de HG como de PE (TRUPIN; SIMON; ESKENAZI, 1996). No entanto, entre as mulheres com PE na primeira gestação a mudança de paternidade reduz o risco de PE recorrente (Li & WI, 2000).

No estudo realizado por HERNÁNDEZ- DÍAZ; TOH; CNATTINGIUS (2009), o risco aumentado de PE em primíparas em comparação com múltiparas não foi explicado por uma seleção biológica ou auto-seleção de mulheres de baixo risco ao longo da gestação. Portanto, o risco é dependente do histórico para que a PE seja considerada uma doença de primíparas.

A paridade varia acentuadamente no mundo oriental, ocidental e em desenvolvimento. Na China, devido à política de filho único, a maioria das mulheres grávidas eram nulíparas, o que poderia afetar adversamente a incidência de PE. Com a alteração, em 2015, para a política de dois filhos um grande número de mulheres tornou-se múltipara, embora a idade materna também tenha aumentado. No Ocidente, a paridade tem sido consistente na faixa de 1 a 3 gestações. Isso ocorre porque as mulheres têm investido na carreira profissional e há um custo elevado com os cuidados dos filhos o que limita o número de gestações. No Oriente Médio e na África, a fertilidade materna e a maternidade são valorizadas e até recompensadas pela sociedade e assim o número de múltiparas é maior em comparação as demais regiões (ZHANG et al., 2020).

Os resultados encontrados por HERNÁNDEZ-DÍAZ; TOH; CNATTINGIUS (2009), sugerem que a PE de início precoce resulte na decisão de não ter mais filhos, provavelmente devido à apresentação clínica grave em comparação com eventos de início tardio. O estudo também postula que a PE possa ter uma origem esporádica, mais leve, afetada por fatores transitórios; e outra recorrente, de início precoce, grave e afetada por fatores crônicos, genéticos ou ambientais. A ocorrência do tipo esporádico é de cerca de 1% das gestações, sendo um pior preditor de risco em gestações futuras e a forma recorrente representa 50-75% dos casos em primíparas, causando partos prematuros e outras morbidades fetais e maternas e tem maior agregação familiar associada a fatores de risco (ambientais ou genéticos) invariáveis (HERNÁNDEZ-DÍAZ; TOH; CNATTINGIUS., 2009).

5.5.6-GESTAÇÃO GEMELAR

O avanço das tecnologias de reprodução assistida tem tornado as gestações múltiplas mais comuns e contribuído para a concepção materna em idade mais avançada (WEI et al., 2016). As pesquisas demonstram que gestações múltiplas estão associadas a maiores taxas de complicações na gravidez, malformações fetais, morbidade perinatal e mortalidade do que a gestação única, o que tem se tornado um desafio na medicina materna e fetal (WANG; WU; SHEN., 2021). Nas gestações gemelares, a ocorrência de PE é 2 a 3 vezes mais comum em do que em gestações únicas, é de início precoce, progride mais rapidamente e é mais grave, além de se apresentar de forma atípica (GRANTZ et al., 2019).

Além da PE, o diabetes gestacional, o parto prematuro, a restrição de crescimento fetal, o parto cirúrgico patológico e outras complicações perinatais são mais comuns em mulheres com gestações gemelares quando comparadas às gestações únicas (STULBERG; JACKSON; FREEDMAN., 2016). Gestações múltiplas são um fator de risco independente para PE (ROS; CNATTINGIUS; LIPWORTH., 1998; LI et al., 2016).

O nascimento múltiplo está associado a um maior tamanho da placenta, o que pode levar a uma perfusão placentária deficiente (ROS; CNATTINGIUS; LIPWORTH, 1998). O risco de PE foi 3,50 vezes maior em gestação de gêmeos dizigóticos do que na de gêmeos monozigóticos e 2,61 vezes maior em gêmeos monozigóticos em relação a gestação única (WANG; WU; SHEN., 2021). Além disso, gêmeos têm duas a três vezes mais chances de desenvolver hipertensão extrema do que não gêmeos (KROTZ et al., 2002). A PE ocorre em idade gestacional mais precoce em gestações gemelares, e a incidência é substancialmente maior do que em gestações únicas (FRANCISCO et al., 2017). A resistência periférica geral do útero e da placenta aumentam à medida que os gêmeos se desenvolvem. Os fatores angiogênicos da placenta podem prejudicar a funcionalidade do endotélio vascular no processodinâmico (FRANCISCO et al., 2017).

O nascimento de gêmeos causa um risco duas vezes superior para o

surgimento de PE (precoce ou tardia) em relação à GH. Isto pode ser atribuído a diferentes progressos fisiopatológicos, porque a carga relacionada com a gestação múltipla cresce à medida que a gravidez continua. É diferente de outros fatores de risco que podem permanecer inalterados durante a gravidez. A incapacidade de perfusão adequada da placenta devido ao seu grande tamanho ou desenvolvimento inadequado do fornecimento de sangue à placenta é uma das causas características da PE (MYATT & ROBERTS, 2015). A incidência de PE é significativamente maior em trigêmeos que experimentam redução de perfusão uteroplacentária (SMITH-LEVITIN et al., 1996). Esses achados confirmam ainda mais a patogenicidade do tecido placentário (BSCHIERL & BEINDER, 2005). A PE também é mais comum em gêmeos de fertilização in vitro do que em gêmeos nascidos naturalmente, de acordo com pesquisas. A PE aumenta o risco de parto prematuro, parto cirúrgico e baixo peso ao nascimento de gêmeos in vitro (OKBY et al., 2018).

A condição anormal de mulheres idosas, obesidade, diabetes, hipertensão crônica, síndrome antifosfolípídeos, doença renal crônica e lúpus eritematoso aumentam o risco de PE. Adicionalmente, a disfunção endotelial, outro fator de risco para PE, tem sido registrada nesses casos (ZHANG et al., 2018).

O uso generalizado da tecnologia de reprodução assistida aumentou o número de nascimentos de gêmeos de mãe em idade avançada, o que aumentou as doenças maternas primárias (WANG; WU; SHEN., 2021).

O risco relativo de PE é ~2,8 vezes maior em gestações multifetais (WALKER et al., 2004), e o risco está diretamente correlacionado com o número de bebês (LUKE & BROWN, 2008). Isso pode estar relacionado, em parte, à eficiência placentária (ou seja, a proporção de peso fetal para peso placentário). Além disso, a gravidez múltipla através de Tecnologias de Reprodução Assistida têm um risco 2,1 vezes maior de PE do que aquelas queconcebem naturalmente (LYNCH et al., 2002).

A dependência das mulheres das tecnologias de reprodução assistida para melhorar a fertilidade pode estar relacionada a fatores sociodemográficos. Por exemplo, mulheres caucasianas e idosas são mais propensas a procurar a Tecnologia de Reprodução Assistida (ZHANG et al., 2020). Foi descoberto que as mulheres caucasianas e asiáticas compunham a maioria (90%), enquanto as mulheres hispânicas representavam apenas 8% de todas as gestações de tecnologia de reprodução assistida (JOHNSTON et al., 2015).

Mulheres que têm gestações múltiplas são tipicamente excluídas dos estudos ou incluídas em estudos únicos indiferenciados. É fundamental incluir essa população em pesquisas futuras, a fim de melhorar os resultados perinatais e reduzir a taxa de incidência e mortalidade de mulheres em todo o mundo. Sabe-se que essas mulheres apresentam maior risco de muitas complicações obstétricas, particularmente a PE. Além disso, seu processo de gestação difere das não gemelares. Com base em evidências de nascimentos múltiplos, é mais apropriado investigar diretrizes específicas e processos fisiopatológicos (WANG; WU; SHEN., 2021). A PE também está ligada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a longo prazo, da mãe e da prole (TRANQUILLI et al., 2012).

Segundo os estudos de VILLAR et al., 2006 e SHIOZAKI, et al., 2013, a diabetes mellitus (tipo 1 e 2) e o nascimento de gêmeos são também fatores de risco compartilhados para GH e PE tardio. O tamanho do efeito para PE é consistente com as estimativas agrupadas numameta-análise (nascimento múltiplo: OR de 2,9, 2,0-4,2; diabetes insulino-dependente: OR de 3,6, 2,5-5,0) (DUCKITT & HARRINGTON, 2005). Comparadas à PE em gestações únicas, as gemelares apresentaram maior média de peso ao nascer, menor número de partos precoces para a idade gestacional (PIG) e menor número de nascimentos abaixo do intervalo de 32 a 34 semanas (WANG; WU; SHEN., 2021).

5.5.7-GENÉTICA

O agrupamento de casos de PE dentro das famílias é reconhecido desde o século 19, sugerindo um componente genético para o transtorno (CHESLEY; ANNITTO; COSGROVE., 1968). Decifrar o envolvimento genético na PE é um desafio, até porque o fenótipo é expresso apenas em puérperas. Além disso, em doenças complexas da gravidez, é necessário considerar dois genótipos, o da mãe e o do feto, que inclui genes herdados da mãe e do pai (WILLIAMS & PIPKIN, 2011).

Genes maternos, fetais e paternos podem desempenhar um papel na PE (ALI & KHALIL, 2015). Mulheres e homens nascidos de gestações com PE têm maior probabilidade de desenvolver a patologia na gravidez própria ou da parceira, sugerindo herança de genes desusceptibilidade à PE (VALENZUELA et al., 2012). Em adição, as interações gene-gene, o fenótipo clínico dos indivíduos afetados

também é influenciado pelas interações gene- ambiente (NUSSBAUM, 2008). A incidência de PE entre as diferentes raças também apoia o papel dos genes no risco de PE em populações racialmente distintas (ZHANG et al., 2020).

Um grande número de genes têm sido associados à PE, incluindo aqueles envolvidos em processos trombofílicos, vasoativos, imunológicos e metabólicos, bem como as células de sinalização e as diferenças raciais em variantes genéticas de PE (RANA; KARUMANCHI; LINDHEIMER, 2014; JEBBINK et al., 2012; FONG et al., 2014). O polimorfismo (SNPs) C677T do gene da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) pode desempenhar um papel na patogênese da PE, pois essa variante está associada à diminuição da atividade da MTHFR e níveis plasmáticos elevados de homocisteína, o que pode resultar em risco aumentado de doença vascular. Desse modo como a trombose das artérias espirais maternas pode ser um dos fatores causadores da PE, sugere-se o envolvimento do polimorfismo C677T da MTHFR (PRASMUSINTO et al., 2004).

Em um estudo de revisão no qual foi aplicada a tecnologia de bioinformática integrada, possíveis genes candidatos para a PE, como o LEP, o NRIP1, o SASH1, e o ZDHHC8P1 foram identificados (MOHAMAD et al., 2020). A leptina (LEP) é um gene que tem sido associado à PE. Na gestação, a leptina é produzida nas células sincitiotrofoblásticas e endoteliais da placenta e sabe-se que ela ativa a via de sinalização em trofoblastos para promover o crescimento placentário e também tem um papel antiapoptótico. Em estágios iniciais da gravidez, a LEP regula a angiogênese, o crescimento e a imunomodulação. A interrupção desses processos pode levar à implantação defeituosa de blastocisto, o que pode causar um aborto espontâneo (PÉREZ-PÉREZ et, 2009; MOHAMAD et al., 2020).

A proteína de interação com o receptor nuclear 1 (NRIP1) é outro gene diferencialmente expresso e regulado positivamente em placenta de pacientes pré-eclâmpticas (KAARTOKALLIO et al., 2015). O NRIP1 é conhecido como proteína de interação com o receptor 140 (RP140) e funciona como um co-regulador por co-ativação para vários fatores de transcrição de receptores nucleares. Assim, existe a possibilidade de que o NRIP1 seja um co-ativador de fatores antiangiogênicos para promover a disfunção endotelial na PE (MOHAMAD et al., 2020).

Os genes SASH1 e ZDHHC8P1 foram classificados como genes candidatos à pré-eclampsia (SÖBER et al, 2015) no entanto o papel desses genes no mecanismo da PE precisa ser elucidado (MOHAMAD et al., 2020).

Segundo REDMAN & SARGENT (2005), a PE parece seguir padrões mendelianos de herança para um pequeno número de famílias. Todavia, para grande parte da população, a PE representa uma doença genética complexa, e ocorre como resultado de inúmeras variantes comuns em diferentes loci que, individualmente, têm pequenos efeitos, mas coletivamente contribuem para a suscetibilidade do indivíduo à doença. Assim, é provável que a PE seja o resultado da interação de diferentes variantes genéticas associadas a vários subgrupos da doença (por exemplo, PE combinada com restrição de crescimento intrauterino) (WILLIAM & PIPKIN, 2011).

Existem indícios que os genes fetais aumentem a pressão arterial materna por aumentar o fluxo sanguíneo uteroplacentário, enquanto os genes maternos agem de maneira oposta. A disfunção endotelial em mães com PE poderia, portanto, ser interpretada como uma tentativa fetal de compensar o suprimento inadequado de nutrientes uteroplacentários (WILLIAM & PIPKIN, 2011).

Várias mutações de genes foram associadas à PE, e o aumento dos níveis de expressão decidual do mRNA dos genes candidatos à suscetibilidade materna à PE foram associados à gravidade clínica da condição (YOUNG et al., 2014). Nesse sentido, as telas de ligação genômica ampla (GWLS) têm sido bem sucedidas na identificação de variantes causais com alta penetrância em doenças monogênicas, mas este método tem poder limitado para detectar genes com pouca influência em doenças genéticas complexas, como a PE. As GWLS de PE revelaram ligação significativa nos cromossomos 2p13 (ARNGRÍMSSON et al., 1999), 2p25 e 9p13 (LAIUORI et al., 2003). Ligações sugestivas foram identificadas em outros loci nos cromossomos 2q, 9p, 10q, 11q e 22q (Tabela 02) (MOSES et al., 2000; LACHMEIJER et al., 2001; LANDER & KRUGLYAK, 1995).

O Gene FOXP3 desempenha um papel na regulação da expressão das células T reguladoras (Tregs) e na resposta imunológica durante a gravidez, e sua desregulação poderia reduzir a tolerância materna e predispor a PE (RAHIMZADEH et al., 2016).

Tabela 02-Varreduras em Telas de Ligação Genômica Ampla (GWLS) Para Identificar Loci de Suscetibilidade Para PE Realizadas nos Últimos 10 anos.

País	Tamanho do estudo	Número de marcadores microssatélite utilizados	Loci cromossômicos identificados	Distância em cm	Logaritmo do escore de odds (lod)
Islândia	124 famílias (343 mulheres)	440 marcadores microssatélites (espaçamento ~9cM)	2p13	94.05	4.77
Austrália/ Nova Zelândia	34 famílias (366 mulheres)	400	2q23 11q23	144.7 121.3	2.58 2.02
Países baixos	38 famílias (332 mulheres)	292 (espaçamento ~11.8cM)	10q22 22q12	93.9 32.4	2.38 2.41
Finlândia	15 famílias (174 mulheres)	435 (espaçamento ~10cM)	2p25 9p13 4q32 9p11	21.70 38.90 163.0 49.9	2.51 2.22 2.96 2.20

Um logaritmo do escore de odds (LOD) > 3,6 (valor de $P < 0,00002$) indica significância genômica ampla; um escore de LOD entre 2,2 e 3,6 ($P < 0,0007$) indica ligação sugestiva; e um escore LOD entre 0,6 ($P < 0,05$) e 2,2 ($P < 0,01$) são nominais. Fonte: LANDER, Eric; KRUGLYAK, Leonid. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results.

Nature genetics, v. 11, n. 3, p. 241-247, 1995 apud . WILLIAM & PIPKIN, 2011

Os genes *ACVR2A* e *STOX1* são considerados genes de suscetibilidade para a PE. O receptor de activina A tipo IIA (*ACVR2A*) foi identificado como um forte candidato posicional no locus de suscetibilidade 2q22-23 pela GWLS. O *ACVR2A* é um receptor chave para a proteína de sinalização celular activina A, um importante regulador da gravidez humana. Os níveis circulantes de activina A estão aumentados em gestações pré-eclâmpticas, sugerindo seu uso como potencial biomarcador de PE (WILLIAM & PIPKIN, 2011).

Os polimorfismos nos genes *STOX1* Y153H foram detectados em várias gerações de mulheres que desenvolveram PE, cedo e severamente, e têm sido ligados a uma invasão do trofoblasto inadequada e a IUGR (VAN DIJK & OUDEJANS, 2011).

Vários genes em agrupamentos conservados são expressos apenas a partir do alelo materno ou paterno, sendo o outro alelo geneticamente silenciado ("impresso") (WILLIAM & PIPKIN, 2011). Esses genes impressos estão envolvidos na regulação do crescimento do trofoblasto e no desenvolvimento fetal (BEZERRA et al., 2010). Modificações epigenéticas, incluindo o imprinting, tem sido relacionada à invasão defeituosa do trofoblasto caracterizada PE (WILLIAM & PIPKIN, 2011).

Segundo ZHANG et al.,2020, o HLA-C fetal é um ligante inibitório importante para o receptor semelhante à imunoglobulina das células assassinas maternas (KIR) que regulam a atividade citotóxica das células natural killer (NK) na placenta. O genótipo KIR AA é considerado um fator de risco para PE em populações europeias e africanas subsaarianas, enquanto diferentes genótipos KIR B parecem proteger contra PE em ambas as populações (NAKIMULI et al., 2015).

Considera-se que, isoladamente, nenhum gene seja identificado como único fator de risco para PE, pois na população a PE representa uma desordem genética complexa. As interações entre os numerosos SNPs, isoladamente ou em combinação com os fatores ambientais predisponentes, provavelmente são a base do componente genético dessa patologia(WILLIAM & PIPKIN, 2011).

Embora vários genes tenham sido associados a alta ou baixa incidência de PE, não está claro como esses genes podem afetar a PA e a função vascular. Novos estudos desses genes em diferentes raças e em diferentes regiões do mundo esclarecerão ainda mais seu papel na PE (ZHANG et al., 2020).

5.5.8-MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS

A mudança na expressão gênica sem alteração hereditária no ácido desoxirribonucleico (DNA), é a definição geral de epigenética (STOTZ & GRIFFITHS, 2016). Na verdade, a epigenética inclui modificações que podem ser feitas para remover ou acrescentar moléculas específicas ao DNA, o que, por sua vez, afeta a maneira como os genes são expressos pelo núcleo celular (HUANG;JIANG;ZHANG, 2014).

A metilação do DNA, a mudança da história pós-tradução e os pequenos RNAs são considerados sinais epigenéticos (BONASIO;TU;REINBERG, 2010). As moléculas de RNAs que contêm pequenos RNAs curtos não codificados (RNAs),

RNAs longos não codificados (lncRNAs) e RNAs mensageiros (mRNAs) podem desempenhar um papel na regulação da forma heterocromatina (genes desligados) para a eucromatina (genes ligados) (HOLOCH & MOAZED, 2015).

A PE é uma das doenças hipertensivas da gravidez, o sintoma mais importante é a hipertensão arterial. Entre as diferentes mudanças epigenéticas, a metilação do DNA em relação a PE é o fator mais importante (JULIAN et al., 2015). A metilação do DNA, é o mecanismo epigenético mais conhecido, consiste no processo de adição de grupos metila à citosina em regiões ricas em CpG em todo o genoma humano (AHMADI et al., 2017). Além disso, uma das causas da doença de PE é a metilação anormal do DNA durante a placentação (GAO et al., 2011). Várias patologias, tais como PE ou isquemia placentária, estão associados a mudanças na acetilação das proteínas histonas (TSAPROUNI et al., 2011).

A regulação positiva ou negativa dos microRNAs (miRNAs) ou RNAs longos não codificantes podem levar à PE. Os miRNAs têm um impacto necessário na regulação do desenvolvimento placentário e os diferentes miRNAs são expressos na placenta humana (FU et al., 2013). Os lncRNAs como miRNAs e RNAs de Interferência de Cadeia Dupla (siRNAs), de acordo com sua localização na célula, têm diferentes tarefas no citoplasma e estas estão envolvidas na regulação gênica da atividade miRNAs, na formação do siRNA e no controle da estabilidade de proteínas e do mRNA (KHORKOVA; HSIAO; WAHLESTEDT, 2015). Intercorrências da gravidez como a PE podem acontecer pela expressão anormal dos miRNAs. Ocorre uma remodelação arterial materna em espiral e uma invasão deficiente do trofoblasto na PE que levam à hipoxia placentária (KAMRANI et al., 2019).

5.5.9-MICROBIOMA INTESTINAL

Uma das cavidades mais estudadas na saúde cardiovascular é o intestino, especialmente porque abriga grande parte da microbiota e o maior órgão imunológico, o tecido linfóide associado ao intestino (SHI & GEWIRTZ, 2018). O microbioma, composto por trilhões de micróbios e seu material genético coletivo, é considerado um ponto chave para a fisiologia normal e para as doenças (DING et al.,

2019; KASHYAP et al., 2017). O microbioma estabelece uma ligação concebível entre nutrientes dietéticos e as vias patológicas conhecidas que contribuem para a PE (DASINGER; ABAIS-BATTAD; MATTSON, 2020).

Há evidências crescentes que apoiam o envolvimento do microbioma em distúrbios relacionados à saúde cardiovascular e também como fatores de risco para PE, incluindo obesidade e diabetes (CRUSELL et al., 2018, 2020; HALKJAER et al., 2016; XUE et al., 2014). CHEN et al., 2020, demonstraram que ocorre uma mudança drástica no microbioma intestinal de mulheres com pré-eclâmsia em comparação com mulheres que tiveram uma gravidez saudável. A saúde do microbioma intestinal pode ser avaliada através de sua biodiversidade; abundâncias relativas de táxons específicos; características metabólicas; e a integridade da parede intestinal (RUAN et al., 2020).

Além disso, a abundância relativa de gêneros de bactérias como Bacteroidetes, Proteobacteria e Enterobacteriaceae parece ser maior em mulheres com PE (WANG et al., 2019). Os microbiomas oral, intestinal, placentário e vaginal têm sido implicados como potenciais contribuidores para a etiologia da doença (ISHIMWE, 2021).

CHEN et al., 2020, concluíram que a PE pode acontecer devido a translocação bacteriana do intestino para a placenta. A PE está associada a alteração no microbioma intestinal que se estende por 6 semanas após o parto (LV et al., 2019). Adicionalmente, CHANG et al., 2020, demonstraram que os níveis fecais de ácido butírico e valérico foram reduzidos em pacientes com PE, sugerindo que esses metabólitos influenciam o processo da doença.

O lipopolissacarídeo plasmático (LPS) e o óxido de trimetilamina (TMAO) estão aumentados em mulheres pré-eclâmplicas (CHANG et al., 2020; WANG et al., 2019). Estudos recentes demonstram que os níveis plasmáticos de TMAO variam em mulheres grávidas dependendo da idade gestacional e uma associação significativa dos níveis desse componente foi detectada apenas em gravidez tardia (HUANG et al., 2020).

Achados experimentais, que ligam os metabólitos da microbiota, sugerem que o butirato e LPS podem ser alvos para entender a patogênese da PE (DASINGER; ABAIS-BATTAD; MATTSON, 2020).

A microbiota é o ponto em comum entre nutrientes e modificações epigenéticas. Tanto a composição bacteriana do intestino, como a produção de metabólitos derivados do intestino, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), podem flutuar com base na dieta do hospedeiro (DASINGER; ABAIS-BATTAD; MATTSON, 2020).

Alguns estudos mostram que prebióticos e probióticos podem ser intervenções seguras e úteis para manutenção de uma microbiota saudável, enquanto outros relatam nenhum benefício (DOTTERUD et al., 2015; GREV; BERG; SOLL., 2018; OKESENE-GAFA et al., 2019; SOHN & UNDERWOOD, 2017).

5.6-OBESIDADE

A obesidade é uma grande epidemia nos países desenvolvidos que agora se estende aos países em desenvolvimento (MISRA & KHURANA, 2008). No entanto, a obesidade também tem implicações importantes para os resultados da gravidez (ROBERTS et al., 2011). Em um estudo baseado na população gestante em Pittsburgh, foi encontrado um risco aumentado de três vezes no risco de PE associada à obesidade (BODNAR et al., 2005).

Segundo ZHANG et al., 2020, a obesidade é um importante fator de risco para distúrbios cardiovasculares e metabólicos. O aumento do IMC foi associado à PE de início tardio, e estudos têm sugerido que a obesidade aumenta o risco de PE (ROSENBERG et al., 2003; SPRANDLEY, 2017; MELCHOR et al., 2019; WEISS et al., 2004; ZHANG et al., 2020).

Ressalta-se que, nos EUA, a obesidade varia em diferentes grupos étnicos com a maior proporção de obesidade entre afro-americanos, seguido por mulheres latinas e brancas (RAMOS & CAUGHEY, 2005). Em comparação, o sobrepeso e a obesidade são menos comuns e representam apenas 21,2% das mulheres grávidas na China continental (CONSULTATION, 2004).

A obesidade aumenta o risco de todas as "formas" de PE. Assim, o risco de PE grave e leve (BODNAR et al., 2007) e PE no início e no final da gestação (CATOV et al., 2007) são maiores em mulheres obesas e com sobrepeso. A relação de que a obesidade aumenta o risco de PE tem sido relatada para várias populações ao redor

do mundo, indicando que este não é um fenômeno limitado às sociedades ocidentais (MAHOMED et al., 1998; HOSSAIN; KAWAR; EL NAHAS., 2007; HAUGER et al., 2008).

O ganho de peso durante o curso da gravidez também modifica com a raça (ZHANG et al., 2020). Estudos demonstram que o ganho de peso durante a gravidez foi menor em asiáticas e negros do que em caucasianos (OCHSENBEIN-KÖLBLE, 2007); as mulheres brancas experimentaram ganho de peso gestacional de 54%, maior do que o ganho observado em mulheres asiáticas, de 43%, e hispânicas, de 46% (DENIZE et al., 2018).

As mulheres nos EUA e na Europa Ocidental têm maior IMC pré-gravidez e maiores taxas de ganho de peso gestacional, muitas vezes superando as recomendações das diretrizes de saúde quando comparadas com as mulheres no Leste Asiático (GOLDSTEIN et al., 2018). Por isso, sugere-se, que o excesso de peso seja um importante fator desencadeante da PE, visto que estudos demonstraram que a perda de peso reduz o risco de PE (GRUNDY; WOODCOCK; ATTWOOD., 2008; ABODEELY et al., 2008).

O mecanismo envolvido no aumento dos riscos de GH e PE pela obesidade não está bem estabelecido; porém há indícios de que ele esteja ligado a várias características comuns, incluindo stress oxidativo, dislipidemia, resistência à insulina, hiperinsulinemia e função endotelial comprometida. A patofisiologia partilhada do GH e da PE tem sido associada a dislipidemia (sugerindo os processos ateroscleróticos em curso) no início da gestação e a proteína C reativa elevada (implicando inflamação) (PATERNOSTER et al., 2006; ENQUOBAHRIE et al., 2004; VRIJKOTTE et al., 2012; TANGERÂS et al., 2015).

Ao examinar a razão pela qual algumas, mas não todas as mulheres obesas desenvolvem PE, é importante salientar que a adiposidade parece ser o problema, e que o IMC é um substituto imperfeito para a adiposidade. A literatura cardiovascular deixa claro também que não é apenas a gordura, mas deve-se levar em conta a distribuição de gordura (ROBERTS et al., 2011).

A obesidade central, como marcador de obesidade visceral, representa um fator de risco maior do que a obesidade periférica (GUSTAT et al., 2000). Vários

estudos apontam que mulheres que tem um aumento no ganho de peso estão mais propensas a desenvolver PE. No entanto, o impacto do ganho de peso em mulheres que desenvolvem PE está, provavelmente, tão relacionado à retenção de líquidos, associada à PE, quanto ao acúmulo de gordura (ROBERTS et al., 2011).

5.7-CLIMA

O aquecimento global é uma preocupação emergente do nosso tempo, pois os cientistas sugerem que as mudanças climáticas e meteorológicas estão acontecendo rapidamente; a temperatura aumentou cerca de 0,74°C durante o século 21 (COSTELLO et al., 2009). Um aumento de 1 °C da temperatura média no verão correspondeu a um aumento de 2,5% na taxa de mortalidade, bem como aumentos na temperatura sazonal também influenciam essa taxa de mortalidade (SHI et al., 2016). As mulheres grávidas, o feto em desenvolvimento e as crianças pequenas são consideradas as mais vulneráveis aos efeitos ambientais das mudanças climáticas (RYLANDER; ØYVIND ODLAND; MANNING SANDANGER., 2013).

A variação sazonal na incidência de PE tem sido relatada em muitos países (ALGERT et al., 2010; TAM et al., 2008; IMMINK et al., 2008; RUDRA & WILLIAMS, 2005). Foi demonstrado que as mulheres que dão à luz no inverno têm maior risco de desenvolver PE do que mulheres que dão à luz em estações mais quentes. Mulheres admitidas no inverno tiveram um risco maior de desenvolver PE do que as admitidas no verão (ZHANG et al., 2020). O estresse causado pelo frio contribui para elevações na pressão arterial (LUO et al., 2012).

Estudos relatam que uma exposição súbita ao frio pode aumentar a pressão arterial de humanos em 20 mmHg, principalmente quando existe, ao mesmo tempo, dor induzida pelo frio (KOMULAINEN et al., 2004; KORHONEN, 2004). Um curto período de estresse persistente de baixa temperatura também pode levar à elevação da pressão arterial em indivíduos humanos e animais (RAVEN et al., 1970; LI; ALSHAER; FERNIE., 2009; SCRIVEN et al., 1984; QIAN & KOON, 1998; FREGLY & SHECHTMAN, 1994).

Segundo IMMINK et al., 2008, o número de casos de PE e a temperatura mínima diária tem correlação positiva. Padrões de nascimento em idade gestacional

precoce têm sido observados no inverno, bem como nos meses de verão. A maioria dos estudos analíticos relata nascimentos de prematuros associado ao calor (BELTRAN; WU; LAURENT., 2014).

Na Europa, países com clima mais frio, como Finlândia e Noruega, têm maior incidência de PE do que países com clima mais quente. Vários estudos epidemiológicos indicam que a pressão arterial está permanentemente elevada durante a estação fria (BARNETT et al., 2005). Também pode haver uma inter-relação entre clima e raça (ZHANG et al., 2020). Apesar disso, embora alguns autores tenham relatado taxas de a incidência de PE menores em mulheres brancas durante os meses de verão, esse padrão não foi observado em mulheres negras (BODNAR; CATOV; ROBERTS, 2007).

5.8-POLUIÇÃO DO AR

As evidências prévias relacionando a poluição do ar com as síndromes hipertensivas da gravidez, incluindo PE e hipertensão gestacional (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM et al., 2019; PEDERSEN et al., 2014) são limitadas devido à resolução geográfica grosseira e às categorias limitadas de poluentes avaliados. No entanto, as ligações estabelecidas entre os poluentes carbono negro (BC) e as partículas ultrafinas (UFP, partículas com diâmetro inferior a 0,1 μm) e hipertensão, exacerbações da asma e desfechos cardiovasculares adversos (JANSSEN et al., 2012; LI et al., 2003; BELLEUDI et al., 2010) sugerem que esses compostos podem afetar negativamente a função cardiovascular e imunológica de maneira relevante para a saúde materna e o risco de PE, em particular.

A exposição à poluição do ar tem sido associada à inflamação e ao estresse oxidativo, fato que pode afetar a remodelação e a função vascular durante a gravidez (POPE III et al., 2016). Além disso, a exposição a certos contaminantes ambientais pode afetar adversamente os citotrofoblastos e contribuir para a PE (FOWLER et al., 2012). A exposição a material particulado fino < 2,5 microns, material particulado < 10 microns e dióxido de nitrogênio foi associada ao aumento do risco de hipertensão gestacional e PE (HU et al., 2014; PEDERSEN et al., 2014).

Estudos ligando poluição do ar à PE têm se concentrado quase

exclusivamente em material particulado inferior a 2,5 microgramas (PM2.5) e dióxido de nitrogênio (NO₂) (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM et al., 2019). Outros poluentes relevantes para áreas urbanas, como o carbono negro (CB) e o material particulado ultrafino (UFP), só têm sido estudados em ambientes limitados (CHOE et al., 2018; ASSIBEY-MENSAH et al., 2019; ASSIBEY-MENSAH et al., 2020; MANDAKH et al., 2020).

Na China foi constatado que a exposição pré-natal a material particulado <10 microns e dióxido de enxofre (SO₂) aumenta o risco de PE, e que esses efeitos podem ser exacerbados pela umidade (WANG et al., 2018).

5.9-EXERCÍCIO FÍSICO

Foi sugerido que a quantidade de tempo que uma mulher passa em sedentarismo durante a gravidez pode ser mais indicativa de risco de PE do que a quantidade e o tipo de atividade física realizada (SORENSEN et al., 2003; SAFTLAS et al., 2004; YEO, 2009).

Estudos apontaram que as mulheres que passavam menos tempo sentadas durante o trabalho tinham um risco menor de PE em comparação com aquelas que ficam um tempo maior sentadas no trabalho, mesmo entre as mulheres que não participavam de atividade física (SAFTLAS et al., 2004).

A prática de exercícios físicos é uma atividade cada vez mais presente no cotidiano das pessoas, decorrente da crescente sensibilização para estilos de vida saudáveis, em todo o mundo. No entanto, apesar da gravidez não ser uma doença, é, contudo, um período no qual a prática esportiva deve ser ponderada e levar em conta os hábitos da mulher antes da gravidez (GRANEHEIM & LUNDMAN, 2004).

Dessa forma, deve-se considerar que a prática de atividade física pode acarretar o risco de hipoglicemia, hipertermia, diminuição do fluxo sanguíneo para a placenta, e lesões musculoesqueléticas. Mas, se bem orientada essa prática apresenta benefícios para a saúde como a melhora do controle da gordura corporal, o favorecimento das interações psicossociais, e a eventual facilitação do trabalho de parto. Então o exercício físico deve ser de baixa intensidade e duração média de quarenta minutos para não acarretar complicações para a mãe e para o feto (PETROV FIERIL et al., 2014).

Como o sobrepeso e a obesidade aumentam o risco de PE, o exercício pré-natal pode reduzir o ganho de peso gestacional e, por sua vez, a incidência de PE (ZHANG et al., 2020). Por exemplo, se uma mulher obesa (índice de massa corporal ≥ 30 e < 35) ganha 11,8-15,8 kg durante a gravidez, seu risco de PE aumenta em 5% sobre o risco de um ganho de peso de 4,54-6,35 kg (YEO, 2009). Foi demonstrado que o exercício regular durante a gravidez diminui o risco de desenvolver PE (MAGRO-MALOSSO et al., 2017; RUDRA et al., 2008; RUDRA et al., 2005; KASAWARA et al., 2012).

MARCOUX, BRISSON, & FABIA (1989) relataram que mulheres que realizavam regularmente atividade física de lazer (AFL) durante a gravidez tinham um risco 37% menor de PE, incluindo um risco 25% menor de hipertensão gestacional. O exercício durante a gravidez tem sido sugerido para melhorar a angiogênese placentária e a função endotelial, e reduzir o risco de disfunção vascular durante a gravidez e PE (SKOW et al., 2017).

No entanto, apenas 15,8% das gestantes praticam regularmente alguma atividade física, de acordo com o estudo do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais de 2000 (EVENSON, SAVITZ, & HUSTON, 2004). A grande maioria das gestantes é sedentária (ROUSHAM, CLARKE, & GROSS, 2006), e mesmo mulheres que eram fisicamente ativas antes da gravidez tendem a reduzir sua atividade quando engravidam (KING, 1994; ROUSHAM, CLARKE, & GROSS, 2006).

O benefício da atividade física antes e durante a gravidez também foi relatado em modelos animais de HTN-Preg (GILBERT, 2017; GILBERT et al., 2012; GILBERT et al., 2012). Foi demonstrado que a atividade física diminui a PA e melhora o perfil angiogênico e a eficiência placentária tanto na gravidez normal quanto em um modelo de isquemia placentária em ratos e observou-se também a RUPP (GILBERT et al., 2012). De acordo com o ACOG (COMITÊ ACOG DE PRÁTICA OBSTÉTRICA et al., 2002), durante os últimos 3 meses de gravidez é normal que as mulheres tenham dificuldade em fazer exercícios que antes achavam fáceis; no entanto, o Colégio recomenda que as gestantes façam atividade física pelo menos 30 minutos por dia, sem especificar o período de gestação para a recomendação.

No Brasil as gestantes apresentam baixa adesão à atividade física. Um estudo

de base populacional, entrevistou 4.471 mães e concluiu que no primeiro trimestre, 10,4% de todas as mães fizeram alguma atividade física de lazer; no segundo, 8,5% e no terceiro, 6,5%. Observou-se que a prática de atividade física foi positivamente associada à escolaridade, renda familiar, número de gestações e acesso ao pré-natal (DOMINGUES & BARROS, 2007).

Segundo ZHANG et al.,2020, na China, a prática de atividade física é baixa entre as mulheres grávidas, provavelmente devido a fatores psicológicos, como medo de aborto espontâneo e fadiga. Além disso, a ameaça de aborto e o trabalho de parto prematuro são comuns na China, o que levou muitas mulheres grávidas a preferir o repouso na cama. Assim, em geral, as mulheres chinesas são mais sedentárias durante a gravidez em comparação com as mulheres nos países ocidentais.

A grande maioria das gestantes é sedentária (ROUSHAM, CLARKE, & GROSS, 2006), e mesmo mulheres que eram fisicamente ativas antes da gravidez tendem a reduzir sua atividade quando engravidam (KING, 1994; ROUSHAM, CLARKE, & GROSS, 2006). Assim, uma questão importante é incentivar as gestantes que não praticam AF regularmente a aderir a essa prática, tendo em vista os seus benefícios (YEO, 2009).

6-CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ✓ A identificação das causas exatas da PE resultará em uma expressiva redução da morbidade e mortalidade materna e perinatal no mundo.
- ✓ A etiologia da PE permanece desconhecida, assim não é possível agir efetivamente para prevenir seu desenvolvimento precoce (prevenção primária).
- ✓ Para agir preventivamente contra a manifestação de formas graves da PE, se faz necessário identificar os possíveis fatores de risco.
- ✓ Quatro classes principais de desregulação estão atreladas à PE e são amplamente consideradas como contribuindo para a sua gravidade. Estas são a invasão anormal de trofoblastos da placenta, respostas antiangiogênicas, estresse oxidativo e a inflamação.

- ✓ A PE instala-se, aparentemente, em duas fases:
 - Na primeira, ocorre a implantação e a placentação inadequada induzindo a uma deficiente perfusão uteroplacentária com consequente hipóxia tecidual e o estresse oxidativo, desencadeando a liberação de alguns fatores antiangiogênicos na circulação materna e acarretando uma reação inflamatória sistêmica.
 - Na segunda, esses fatores antiangiogênicos desencadeiam uma disfunção endotelial generalizada, responsável pela síndrome hipertensiva (SH).

- ✓ A utilização de biomarcadores pode auxiliar na estratificação de risco e terapias para prevenir a PE, por meio de um modelo multivariado com a associação de biomarcadores e fatores clínicos como ferramentas preditivas.

- ✓ As ferramentas de diagnóstico avançadas têm sido úteis para detectar o aumento dos níveis dos fatores bioativos circulantes tais como fatores antiangiogênicos, citocinas, angiotensina, anticorpos receptores e espécies reativas de oxigênio (ROS) em mulheres com PE.

- ✓ O estudo dopplervelocimétrico dos vasos arteriais materno-artérias uterinas e dos vasos arteriais fetais-artéria umbilical e artéria cerebral média é amplamente aceito e difundido nas clínicas obstétricas.

- ✓ A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) incentiva todos os países a adotarem e promover estratégias de prevenção de PE.

- ✓ O risco moderado para a ocorrência de PE de alto risco está associado à nuliparidade, idade ≥ 40 anos, obesidade-índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m, histórico familiar de PE, gravidez multifetal ou intervalo gestacional superior a 10 anos.

- ✓ Além disso outros fatores de risco partilhados tanto na PE precoce como na PE tardia, irão influenciar na incidência e no agravamento das síndromes hipertensivas gestacionais, como a paridade, história da PE, o nascimento de gêmeos, a hipertensão crônica, diabetes pré-gestacional, lúpus eritematoso

sistêmico, idade materna, condições socioeconômicas, nível de escolaridade, raça e etnia, antecedentes pessoais e familiares, alguns polimorfismos nos genes maternos e o histórico obstétrico.

- ✓ As informações reunidas nessa revisão podem servir como norteadoras no auxílio e direcionamento para determinar políticas públicas.
- ✓ E finalmente, promover incentivo na adoção de medidas direcionadas à saúde da mulher.

7-REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ABALOS, Edgardo et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. **European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology**, v. 170, n. 1, p. 1-7, 2013.

ABBASI, Reza; BAKHSHIMOGHADDAM, Farnush; ALIZADEH, Mohammad. Major dietary patterns in relation to preeclampsia among Iranian pregnant women: a case-control study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 34, n. 21, p. 3529-3536, 2021.

ABODEELY, Adam et al. Pregnancy outcomes after bariatric surgery: maternal, fetal, and infant implications. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 4, n. 3, p. 464-471, 2008.

ACEVEDO- GARCIA, Dolores; SOOBADER, Mah-J.; BERKMAN, Lisa F. The differential effect of foreign-born status on low birth weight by race/ethnicity and education. **Pediatrics**, v.115, n. 1, p. e20-e30, 2005.

ACEVEDO-GARCIA, Dolores; SOOBADER, Mah-J.; BERKMAN, Lisa F. Low birthweight among US Hispanic/Latino subgroups: the effect of maternal foreign-born status and education. **Social science & medicine**, v. 65, n. 12, p. 2503-2516, 2007.

ACOG COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE et al. Committee opinion# 267: exerciseduring pregnancy and the postpartum period. **Obstetrics & Gynecology**, v. 99, n. 1, p. 171- 173, 2002.

ACOG. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 122, n. 5, p. 1122-1131, 2013.

ADU-GYAMFI, Enoch Appiah; DING, Yu-Bin; WANG, Ying-Xiong. Regulation of placentation by the transforming growth factor beta superfamily. **Biology of Reproduction**, v.102, n. 1, p. 18-26, 2020.

AHMADI, Majid et al. Epigenetic modifications and epigenetic based medication implementations of autoimmune diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 87, p. 596- 608, 2017.

AHMED, Asif et al. Role of VEGF receptor-1 (Flt-1) in mediating calcium-dependent nitric oxide release and limiting DNA synthesis in human trophoblast cells. **Laboratory Investigation**, v. 76, n. 6, p. 779-792, 1997.

AKHILESH, Meenakshi et al. Hypoxia-inducible factor-1 α as a predictive marker in pre- eclampsia. **Biomedical reports**, v. 1, n. 2, p. 257-258, 2013.

ALGERT, Charles S. et al. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 203, n. 3, p. 215. e1- 215. e5, 2010.

ALI, Sajjadh MJ; KHALIL, Raouf A. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 19, n. 11, p. 1495-1515, 2015.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al. Task Force on Hypertension in Pregnancy Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. **Obstet Gynecol**, v.122, n. 5, p. 1122-1131, 2013.

ANANTH, Cande V.; KEYES, Katherine M.; WAPNER, Ronald J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. **Bmj**, v. 347, 2013.

ANANTH; GRANGER, Joey P. Preeclampsia and pregnancy-related hypertensive disorders. **Hypertension**, v. 67, n. 2, p. 238-242, 2016.

ANDRADE-OLIVEIRA, Vinicius et al. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 8, p. 1877- 1888, 2015.

ANTON, Lauren et al. Placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia. **PLoS one**, v. 10, n. 3, p. e0122707, 2015.

AOUACHE, Rajaa et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 5, p. 1496, 2018.

APPS, Richard et al. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. **Immunology**, v. 127, n. 1, p. 26-39, 2009.

ARNGRÍMSSON, Reynir et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. **Human molecular genetics**, v. 8, n. 9, p. 1799-1805, 1999.

ARRIAGA-PIZANO, Lourdes et al. The predominant Th1 cytokine profile in maternal plasma of preeclamptic women is not reflected in the chorionic and fetal compartments. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, v. 12, n. 5, p. 335-342, 2005.

ARULKUMARAN, N.; LIGHTSTONE, L. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 27, n. 6, p. 877-884, 2013.

ARVIZU, Mariel et al. Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: a prospective cohort study in Denmark. **European journal of clinical nutrition**, v. 73, n. 7, p. 1040-1048, 2019.

ASHERSON, R. A.; CERVERA, R. Antiphospholipid antibodies and infections. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 5, p. 388-393, 2003.

ASHERSON, RONALD A.; SHOENFELD, YEHUDA. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome--molecular mimicry?. **The Journal of Rheumatology**, v. 27, n. 1, p. 12-14, 2000.

ASKIE, Lisa M. et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. **The Lancet**, v. 369, n. 9575, p. 1791-1798, 2007.

ASSIBEY-MENSAH, Vanessa et al. Ambient wintertime particulate air pollution and hypertensive disorders of pregnancy in Monroe County, New York. **Environmental research**, v. 168, p. 25-31, 2019.

ASSIBEY-MENSAH, Vanessa et al. Wintertime wood smoke, traffic particle pollution, and preeclampsia. **Hypertension**, v. 75, n. 3, p. 851-858, 2020.

ASSIS, Thaís Rocha; VIANA, Fabiana Pavan; RASSI, Salvador. Estudo dos principais fatores de risco maternos nas síndromes hipertensivas da gestação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, p. 11-17, 2008.

BAČENKOVÁ, Darina et al. In vitro model of human trophoblast in early placentation. **Biomedicines**, v. 10, n. 4, p. 904, 2022.

BAHRI KHOMAMI, Mahnaz et al. Increased maternal pregnancy complications in polycysticovary syndrome appear to be independent of obesity—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 5, p. 659-674, 2019.

BAKER, Philip N.; KENNY, Louise (Ed.). **Obstetrics by ten teachers**. CRC Press, 2011.

BAKRANIA, Bhavisha A. et al. Heme oxygenase-1 is a potent inhibitor of placental ischemia-mediated endothelin-1 production in cultured human glomerular endothelial cells. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 314, n. 3, p. R427-R432, 2018.

BALASCH, Juan; GRATACÓS, Eduard. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 24, n. 3, p. 187- 193, 2012.

BARDOS, Jonah et al. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and altered microbiota. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2823, 2020.

BARNETT, Adrian G. et al. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 59, n. 7, p. 551-557, 2005.

BASSO, Olga et al. Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. **American journal of epidemiology**, v. 157, n. 3, p. 195-202, 2003.

BAYLIS, Chris et al. Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclampsia pregnancy. In: **Seminars in nephrology**, p. 208-230; 1998.

BDOLAH, Yuval et al. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. **Hypertension in pregnancy**, v. 33, n.2, p. 250-259, 2014.

BDOLAH, Yuval et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 198, n. 4, p. 428. e1-428. e6, 2008.

BELLEUDI, Valeria et al. Impact of fine and ultrafine particles on emergency hospital admissions for cardiac and respiratory diseases. **Epidemiology**, p. 414-423, 2010.

BELLOS, Ioannis; DASKALAKIS, Georgios; PERGIALIOTIS, Vasilios. Helicobacter pylori infection increases the risk of developing preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. **International journal of clinical practice**, v. 72, n. 2, p. e13064, 2018.

BELTRAN, Alyssa J.; WU, Jun; LAURENT, Olivier. Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: a systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight. **International journal of environmental research and public health**, v. 11, n. 1, p. 91-172, 2014.

BENTLEY, Katie; CHAKRAVARTULA, Shilpa. The temporal basis of angiogenesis. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, n. 1720, p. 20150522, 2017.

BEZERRA, Patricia CFM et al. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 89, n. 5, p. 612-617, 2010.

BIBBINS-DOMINGO, Kirsten et al. Screening for preeclampsia: US preventive services task force recommendation statement. **Jama**, v. 317, n. 16, p. 1661-1667, 2017.

BIRUKOV, Anna et al. Aldosterone, salt, and potassium intakes as predictors of pregnancy outcome, including preeclampsia. **Hypertension**, v. 74, n. 2, p. 391-398, 2019.

BLANK, M. et al. Antiphospholipid syndrome infectious origin. **Journal of clinical immunology**, v. 24, p. 12-23, 2004.

BLUMENSHINE, Philip et al. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. **American journal of preventive medicine**, v. 39, n. 3, p. 263-272, 2010.

BLUMFIELD, Michelle L. et al. A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. **Nutrition reviews**, v. 71, n. 2, p. 118-132, 2013.

BO, Simona et al. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. **Diabetes & metabolism**, v. 28, p. 139-140, 2002.

BODNAR, Lisa M. et al. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. **American journal of epidemiology**, v. 162, n. 12, p. 1198-1206, 2005.

BODNAR, Lisa M. et al. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. **Epidemiology**, p. 234-239, 2007.

BODNAR, Lisa M. et al. The risk of preeclampsia rises with increasing pregnancy body mass index. **Annals of epidemiology**, v. 15, n. 7, p. 475-482, 2005.

BODNAR, Lisa M.; CATOV, Janet M.; ROBERTS, James M. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 196, n. 4, p. 324. e1-324. e5, 2007.

BOELDT, D. S.; BIRD, I. M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. **The Journal of endocrinology**, v. 232, n. 1, p. R27, 2017.

BONASIO, Roberto; TU, Shengjiang; REINBERG, Danny. Molecular signals of epigenetic states. **science**, v. 330, n. 6004, p. 612-616, 2010.

BORDERS, Ann E. Bryant et al. Chronic stress and low birth weight neonates in a low-income population of women. **Obstetrics & Gynecology**, v. 109, n. 2 Part 1, p. 331-338, 2007.

BORGEN, I. et al. Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. **European journal of clinical nutrition**, v. 66, n. 8, p. 920-925, 2012.

BOUTER, Anisha R.; DUVEKOT, Johannes J. Evaluation of the clinical impact of the revised ISSHP and ACOG definitions on preeclampsia. **Pregnancy Hypertension**, v. 19, p. 206-211, 2020.

BOYD, Heather A. et al. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. **American journal of epidemiology**, v. 178, n. 11, p. 1611-1619, 2013.

BRANDÃO, A. H. F.; CABRAL, M. A.; CABRAL, A. C. V. O endotélio vascular e seu papel-chave na fisiopatologia da PE. **Femina**, V 39(4):217-21, 2011.

BRANTSÆTER, Anne Lise et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant norwegian women. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 6, p. 1162-1168, 2009.

BRANTSÆTER, Anne Lise et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. **American journal of epidemiology**, v. 174, n. 7, p. 807-815, 2011.

Brasil. **Ministério da Saúde**. DATASUS/MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM. [Acesso em 19 de abr 2020].

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas.; brasil. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5ª edição. 2010.

BREART, Gérard. Atraso na gravidez. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 75, n. 1, p. 71-73, 1997.

BRKIĆ, Jelena et al. MicroRNA-218-5p promotes endovascular trophoblast differentiation and spiral artery remodeling. **Molecular Therapy**, v. 26, n. 9, p. 2189-2205, 2018.

BROSENS, Ivo; ROBERTSON, W. B.; DIXON, H. G. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. **The Journal of pathology and bacteriology**, v. 93, n. 2, p. 569-579, 1967.

BROWN, Mark A. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. **Hypertension**, v. 72, n. 1, p. 24-43, 2018.

BSCHIERL, Frank; BEINDER, Ernst. Temporary resolution of preeclamptic symptoms after intrauterine death of one twin. **Hypertension in Pregnancy**, v. 24, n. 3, p. 313-317, 2005.

BUJOLD, Emmanuel et al. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 18, n. 1, p. 9-16, 2005.

BUJOLD, Emmanuel et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 116, n. 2 Part 1, p. 402-414, 2010.

BURTON, Graham J.; JAUNIAUX, Eric; WATSON, Adrian L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 181, n. 3, p. 718-724, 1999.

BURWELL, C. S., STRAYHORN, W. D., FLICKINGER, D. et al. Circulation during pregnancy. **Arch. Intern. Med.**, v. 62, p.979-1003, 1938.

CAMACHO, Karla Gonçalves et al. Vivenciando repercussões e transformações de uma gestação: perspectivas de gestantes. **Ciencia y enfermeria**, v. 16, n. 2, p. 115-125, 2010.

CAMPBELL, Doris M.; MACGILLIVRAY, Ian. Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome. **Hypertension in Pregnancy**, v. 18, n. 3, p. 197-207, 1999.

CANIGGIA, I.; WINTER, J. L. Adriana and Luisa Castellucci Award Lecture 2001 Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies—a review. **Placenta**, v. 23, p. S47-S57, 2002.

CANIGGIA, Isabella et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF β 3. **The Journal of clinical investigation**, v. 105, n. 5, p. 577-587, 2000.

CANIGGIA, Isabella et al. Inhibition of TGF- β 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. **The Journal of clinical investigation**, v. 103, n. 12, p. 1641-1650, 1999.

CARDUS, A. et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. **Kidney international**, v. 69, n. 8, p. 1377-1384, 2006.

CAROLAN, Mary. Maternal age \geq 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. **Midwifery**, v. 29, n. 5, p. 479-489, 2013.

CATOV, Janet M. et al. Risk of early or severe preeclampsia related to pre-existing conditions. **International journal of epidemiology**, v. 36, n. 2, p. 412-419, 2007.

CAUGHEY, Aaron B. et al. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. **Obstetrics & Gynecology**, v. 106, n. 1, p. 156-161, 2005.

CAVAZOS-REHG, Patricia A. et al. Maternal age and risk of labor and delivery complications. **Maternal and child health journal**, v. 19, n. 6, p. 1202-1211, 2015.

CHAIWORAPONGSA, T.; CHAEMSAITHONG, P.; YEO, L.; et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. **Nature Publishing Group**, v. 10, n. 10, p. 466–480, 2014..

CHAIWORAPONGSA, T., et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia.

The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, v. 17, n. 1, p. 3-18, 2005.

CHAIWORAPONGSA, T., et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, n. 8, p. 466-480, 2014.

CHAMBERS, John C. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. **Jama**, v. 285, n. 12, p. 1607-1612, 2001.

CHANG, Chih-Ching et al. Induction of VE-cadherin in rat placental trophoblasts by VEGF through a NO-dependent pathway. **Placenta**, v. 26, n. 2-3, p. 234-241, 2005.

CHANG, Seon Hee; DONG, Chen. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. **Cytokine**, v. 46, n. 1, p. 7-11, 2009.

CHANG, Yanling et al. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia. **Clinical Science**, v. 134, n. 2, p. 289-302, 2020.

CHAU, Katrina; HENNESSY, Annemarie; MAKRIS, Angela. Placental growth factor and pre-eclampsia. **Journal of human hypertension**, v. 31, n. 12, p. 782-786, 2017.

CHEN, Juanjuan; KHALIL, Raouf A. Matrix metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 148, p. 87-165, 2017.

CHEN, Xia et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. **Gut**, v. 69, n. 3, p. 513-522, 2020.

CHESLEY, Leon C.; ANNITTO, JOHN E.; COSGROVE, Robert A. The familial factor in toxemia of pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 32, n. 3, p. 303-311, 1968.

CHIARELLO, Delia I. et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 2, p. 165354, 2020.

CHOE, Seung-Ah et al. Air pollution, land use, and complications of pregnancy. **Science of the Total Environment**, v. 645, p. 1057-1064, 2018.

CHOE, Seung-Ah; MIN, Hye-Sook; CHO, Sung-Il. The income-based disparities in preeclampsia and postpartum hemorrhage: a study of the Korean National Health Insurance cohort data from 2002 to 2013. **Springerplus**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2016.

CLARK, D. A. Cytokines, decidua, and early pregnancy. **Oxford reviews of reproductive biology**, v. 15, p. 83-111, 1993.

CLARK, Erin AS; SILVER, Robert M.; WARE BRANCH, D. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome?. **Current rheumatology reports**, v. 9, n. 3, p. 219-225, 2007.

CLEARY-GOLDMAN, Jane et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. **Obstetrics & Gynecology**, v. 105, n. 5 Part 1, p. 983-990, 2005.

CNATTINGIUS, Sven et al. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome: a population-based study. **Jama**, v. 268, n. 7, p. 886-890, 1992.

CNATTINGIUS, Sven; STEPHANSSON, Olof. The epidemiology of stillbirth. In: **Seminars in perinatology**. p. 25-30, 2002.

COHEN, Jacqueline M. et al. The association between maternal antioxidant levels in midpregnancy and preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 213, n.5, p. 695. e1-695. e13, 2015.

COLHOUN, Helen M.; HEMINGWAY, Adriano; POULTER, N. R. Nível socioeconômico e pressão arterial: uma análise global. **Revista de hipertensão humana**, v. 12, n. 2, p. 91-110, 1998.

CONDE-AGUDELO, Agustin; BELIZÁN, José M. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. **Bmj**, v. 321, n. 7271, p. 1255- 1259, 2000.

CONDE-AGUDELO, Agustin; BELIZÁN, José M.; DÍAZ-ROSSELLO, JOSÉ L. Epidemiology of fetal death in Latin America. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 79, n. 5, p. 371-378, 2000.

CONDE-AGUDELO, Agustín; VILLAR, José; LINDHEIMER, Marshall. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and meta-analysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 198, n. 1, p. 7-22, 2008.

CONSULTATION, WHO Expert. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. **Lancet (London, England)**, v. 363, n. 9403, p. 157-163, 2004.

COOMARASAMY, A. et al. Individualising use of aspirin to prevent pre-eclampsia: a framework for clinical decision making. **Br J Obstet Gynecol, Oxford**, v.110, p.882- 888, 2003.

COONROD, Dean V. et al. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population- based cohort study. **Obstetrics & Gynecology**, v. 85, n. 5, p. 645-650, 1995.

CORNELIUS, Denise C. et al. An increased population of regulatory T cells improves the pathophysiology of placental ischemia in a rat model of preeclampsia. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 309, n. 8, p. R884- R891, 2015.

COSTELLO, Anthony et al. Managing the health effects of climate change: lancet and University College London Institute for Global Health Commission. **The lancet**, v. 373, n. 9676, p. 1693-1733, 2009.

COUTINHO, Emília de Carvalho et al. Gravidez e parto: O que muda no estilo de vida das mulheres que se tornam mães?. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, p. 17-24, 2014.

CROKE, Lisa. Gestational hypertension and preeclampsia: a practice bulletin from ACOG. **American family physician**, v. 100, n. 10, p. 649-650, 2019.

CROSS, Courtney E. et al. Oxidative stress alters miRNA and gene expression profiles in villous first trimester trophoblasts. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

CROY, B. Anne et al. Can murine uterine natural killer cells give insights into the pathogenesis of preeclampsia?. **The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI**, v. 7, n. 1, p. 12-20, 2000.

CRUSELL, Mie Korslund Wiinblad et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. **Microbiome**, v. 6, p. 1-19, 2018.

CRUSELL, Mie KW et al. Gestational diabetes and the human salivary microbiota: a longitudinal study during pregnancy and postpartum. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2020.

CUI, X.-L. et al. Expression of NADPH oxidase isoform 1 (Nox1) in human placenta: involvement in preeclampsia. **Placenta**, v. 27, n. 4-5, p. 422-431, 2006.

DA SILVA, Cristhiane Almeida Leite et al. **Uma visão interdisciplinar sobre os impactos dos fatores ambientais na saúde humana**. Editora Científica, 2020.

DAI, Chuce et al. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. **BioMed research international**, v. 2021, p. 1-14, 2021.

DAIKOKU, Takiko et al. Expression of hypoxia-inducible factors in the peri-implantation mouse uterus is regulated in a cell-specific and ovarian steroid hormone-dependent manner: evidence for differential function of HIFs during early pregnancy. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 9, p. 7683-7691, 2003.

DAMSKY, Caroline H.; FISHER, Susan J. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. **Current opinion in cell biology**, v. 10, n. 5, p. 660-666, 1998.

DASINGER, John Henry; ABAIS-BATTAD, Justine M.; MATTSON, David L. Influences of environmental factors during preeclampsia. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 319, n. 1, p. R26-R32, 2020.

DAY, Misty C. et al. The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 106, n. 5 Part 1, p. 927-931, 2005.

DE OLIVEIRA LG, KARUMANCHI A, SASS N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial [Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction]. **Rev Bras Ginecol Obstet.**;32(12):609-616, 2010.

DEL VALLE, Heather B. et al. (Ed.). **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.**2011.

DENIZE, Kathryn M. et al. Addressing cultural, racial and ethnic discrepancies in guideline discordant gestational weight gain: a systematic review and meta-analysis. **PeerJ**, v. 6, p. e5407, 2018.

DERZSY, Zoltán et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. **Molecular immunology**, v. 47, n. 7-8, p. 1500-1506, 2010.

DESAI, Pankaj. **Obstetric vasculopathies.** JP Medical Ltd, 2013.

DI LEO, Vincenzo; CAPACCIO, Flavia; GESUALDO, Loreto. Preeclampsia and glomerulonephritis: a bidirectional association. **Current hypertension reports**, v. 22, p. 1-7, 2020.

DIEZ ROUX, Ana V. et al. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. **Circulation**, v. 106, n. 6, p. 703-710, 2002.

DILDY, Gary A. et al. Very advanced maternal age: pregnancy after age 45. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 175, n. 3, p. 668-674, 1996.

DING, Rui-xue et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. **Journal of food and drug analysis**, v. 27, n. 3, p. 623-631, 2019.

DOMINGUES, Marlos Rodrigues; BARROS, Aluísio JD. Leisure-time physical activity during pregnancy in the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 173- 180, 2007.

DOS SANTOS, Isabella Beatriz et al. Assistência de enfermagem nas síndromes hipertensivas específicas da gravidez: revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e51611932155-e51611932155, 2022.

DOTTERUD, Christian K. et al. Does maternal perinatal probiotic supplementation alter the intestinal microbiota of mother and child?. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 61, n. 2, p. 200-207, 2015.

DUBIEL, M. et al. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. **Early Hum Develop, Amsterdam**, v.47, p.177-184, 1997.

DUCKITT, Kirsten; HARRINGTON, Deborah. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. **Bmj**, v. 330, n. 7491, p. 565, 2005.

DULEY, Lelia. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, p. 130-137, 2009.

ELKAYAM, U.; GLEICHER, N. Cardiovascular physiology of pregnancy. **Cardiac Problem in Pregnancy**. New York, Alan R. Liss Inc, p. 5-26, 1982.

EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, NUTRITION AND ALLERGIES (NDA). Dietary reference values for vitamin D. **EFSA Journal**, v. 14, n. 10, p. e04547, 2016
EHRlich, Laura et al. Increased placental sFlt-1 but unchanged PlGF expression in late-onset preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, v. 36, n. 2, p. 175-185, 2017.

ENDESHAW, Muluaem et al. Diet and pre-eclampsia: a prospective multicentre case-control study in Ethiopia. **Midwifery**, v. 31, n. 6, p. 617-624, 2015.

ENQUOBAHRIE, Daniel A. et al. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. **American journal of hypertension**, v. 17, n. 7, p. 574-581, 2004.

ESPINOSA, Gerard; CERVERA, Ricard; ASHERSON, Ronald A. Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis. A common link?. **The Journal of Rheumatology**, v. 34, n. 5, p. 923-926, 2007.

EVANS, Katie N. et al. Vitamin D and placental-decidual function. **The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI**, v. 11, n. 5, p. 263-271, 2004.

EVAZIAN, Denise et al. Repercussões da atuação profissional junto a gestantes de alto risco no período de internação: um estudo exploratório. **Rev. ginecol. obstet**, p. 112-8, 1995.

EVENSON, Kelly R.; SAVITZ, A.; HUSTON, Sara L. Leisure-time physical activity among pregnant women in the US. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 18, n. 6, p. 400-407, 2004.

EVERETT, Jim AC. The 12 item social and economic conservatism scale (SECS). **PloS one**, v. 8, n. 12, p. e82131, 2013.

FACCA, Thais Alquezar; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni; SASS, Nelson. Preeclampsia (marker of chronic kidney disease): from genesis to future risks. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 34, p. 87-93, 2012.

FAN, Xiujun et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. **The Journal of clinical investigation**, v. 124, n. 11, p. 4941-4952, 2014.

FASANYA, Henrietta O. et al. A critical review on the use of race in understanding racial disparities in preeclampsia. **The journal of applied laboratory medicine**, v. 6, n. 1, p. 247- 256, 2021.

FEI, Xu et al. Maternal plasma levels of endothelial dysfunction mediators including AM, CGRP, sICAM-1 and tHcy in pre-eclampsia. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 5, p. 573-579, 2012.

FONG, Fiona M. et al. Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. **American journal of epidemiology**, v. 180, n. 4, p. 335-345, 2014.

FOREST, Jean-Claude et al. Candidate biochemical markers for screening of preeclampsia in early pregnancy. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 50, n. 6, p. 973-984, 2012.

FOWLER, Paul A. et al. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 355, n. 2, p. 231-239, 2012.

FRANCISCO, Carla et al. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 50, n. 1, p. 88-92, 2017.

FREDERICK, Ihunnaya O. et al. Dietary fiber, potassium, magnesium and calcium in relation to the risk of preeclampsia. **The Journal of reproductive medicine**, v. 50, n. 5, p. 332-344, 2005.

FREGLY, Melvin J.; SHECHTMAN, Orit. Direct blood pressure measurements in rats during abrupt exposure to, and removal from, cold air. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 205, n. 2, p. 119-123, 1994.

FRETTS, Ruth C. et al. Increased maternal age and the risk of fetal death. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 15, p. 953-957, 1995.

FRIEL, Anne M. et al. Rho A/Rho kinase: human umbilical artery mRNA expression in normal and pre-eclamptic pregnancies and functional role in isoprostane-induced vasoconstriction. **Reproduction**, v. 132, n. 1, p. 169-176, 2006.

FU, Guodong et al. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 3, p. 5519-5544, 2013.

GAO, Wen-long et al. Detection of global DNA methylation and paternally imprinted H19 gene methylation in preeclamptic placentas. **Hypertension Research**, v. 34, n. 5, p. 655-661, 2011.

GEORGE, Eric M. et al. The heme oxygenases: important regulators of pregnancy and preeclampsia. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 307, n. 7, p. R769-R777, 2014.

GERMAIN, Sarah J. et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. **The Journal of Immunology**, v. 178, n. 9, p. 5949-5956, 2007.

GHOSH, Gaurav et al. Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. **Ethnicity & disease**, v. 24, n. 3, p. 283, 2014.

GILBERT, Jeffrey S. et al. Exercise training attenuates placental ischemia-induced hypertension and angiogenic imbalance in the rat. **Hypertension**, v. 60, n. 6, p. 1545-1551, 2012.

GILBERT, Jeffrey 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.

GILBERT, Jeffrey S. et al. Placental and vascular adaptations to exercise training before and during pregnancy in the rat. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 303, n. 5, p. R520-R526, 2012.

GILBERT, Jeffrey S. From apelin to exercise: emerging therapies for management of hypertension in pregnancy. **Hypertension Research**, v. 40, n. 6, p. 519-525, 2017.

GILBERT, Nicolas L. et al. Inadequate prenatal care and the risk of stillbirth in the Peruvian Amazon. **International journal of gynaecology and obstetrics**, v. 109, n. 2, p. 155, 2010.

GIORDANO, Juliana 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.

GLAVIANO, W. Evidence for na arteriovenous fistula in the gravid uterus. **Surg.Gynecol.Obstet**,v.117,p.301-304,1963.

GOLD, Robert A. et al. Effect of age, parity, and race on the incidence of pregnancy associated hypertension and eclampsia in the United States. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 4, n. 1, p. 46-53, 2014.

GOLDSTEIN, Rebecca F. et al. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. **BMC medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2018.

GOMES, Tayná Bernardino et al. PE: importante causa de óbitos maternos no Brasil entre os anos de 2010-2017. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 75496-75510, 2020.

GONG J, Savitz DA, Stein CR, Engel SM. Maternal ethnicity and pre-eclampsia in New York City, 1995–2003. **Pediatr Perinat Epidemiol** 2012;26:45–52. [PubMed: 22150707]

GRAHAM, Charles H. et al. Localization of transforming growth factor- β at the human fetal- maternal interface: role in trophoblast growth and differentiation. **Biology of reproduction**, v.46, n. 4, p. 561-572, 1992.

GRAHAM, Charles H.; LALA, Peeyush K. Mechanisms of placental invasion of the

uterus and their control. **Biochemistry and cell biology**, v. 70, n. 10-11, p. 867-874, 1992.

GRANEHEIM, Ulla H.; LUNDMAN, Berit. Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness. **Nurse education today**, v. 24, n. 2, p. 105-112, 2004.

GRANTZ, Katherine L. et al. SMFM special statement: state of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 221, n. 2, p. B2-B12, 2019.

GREV, Jacquelyn; BERG, Marie; SOLL, Roger. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2018.

GRUNDY, Melanie A.; WOODCOCK, Sean; ATTWOOD, Stephen E. The surgical management of obesity in young women: consideration of the mother's and baby's health before, during, and after pregnancy. **Surgical endoscopy**, v. 22, p. 2107-2116, 2008.

GU, Yang; LEWIS, David F.; WANG, Yuping. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 1, p. 260-266, 2008.

GUDMUNDSSON, Saemundur et al. Socioeconomic status and perinatal outcome according to residence area in the city of Malmö. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 76, n. 4, p. 318-323, 1997.

GURNADI, Jeffry Iman et al. Difference of concentration of placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy. **BMC research notes**, v. 8, p. 1-5, 2015.

GUSTAT, Jeanette et al. Relation of abdominal height to cardiovascular risk factors in young adults: the Bogalusa heart study. **American journal of epidemiology**, v. 151, n. 9, p. 885-891, 2000.

HABEK, D. et al. Fetal biophysical profile cerebro-umbilical ratio in assessment of brain damage in growth restricted fetuses. **Eur J Obstet Gynecol, Limerick**, v. 114, n. 1, p. 29-34, 2004

HAELTERMAN, Edwige et al. Social deprivation and poor access to care as risk factors for severe pre-eclampsia. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 111, n. 1, p. 25-32, 2003.

HAIDER, Sandra et al. Self-renewing trophoblast organoids recapitulate the developmental program of the early human placenta. **Stem cell reports**, v. 11, n. 2, p. 537-551, 2018.

HAJIANFAR, Hossein et al. The association between major dietary patterns and

pregnancy- related complications. **Archives of Iranian medicine**, v. 21, n. 10, p. 443-451, 2018.

HALKJAER, Sofie Ingdam et al. Effects of probiotics (Vivomixx®) in obese pregnant women and their newborn: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 17, p. 1-9, 2016.

HANNA, Nazeeh et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 11, p. 5721-5728, 2000.

HAREL, Michal et al. The infectious etiology of the antiphospholipid syndrome: links between infection and autoimmunity. **Immunobiology**, v. 210, n. 10, p. 743-747, 2005.

HARMON, A. C. et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. **Clinical Science**, p. 409–419, 2016.

HAUGER, Marit S. et al. Prepregnancy weight status and the risk of adverse pregnancy outcome. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 87, n. 9, p. 953-959, 2008.

HEFFNER, Linda J. Advanced maternal age—how old is too old?. **New England journal of medicine**, v. 351, n. 19, p. 1927-1929, 2004.

HEMPSTOCK, Joanne et al. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. **Human pathology**, v. 34, n. 12, p. 1265-1275, 2003.

HENRIQUES, Kamille Giovanna Gomes et al. Fatores de risco das síndromes hipertensivas específicas da gestação: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e43911527981-e43911527981, 2022.

HERNÁNDEZ-DÍAZ, Sonia; TOH, Sengwee; CNATTINGIUS, Sven. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. **Bmj**, v. 338, 2009.

HERRAIZ, Ignacio et al. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancies. **Fetal diagnosis and therapy**, v. 43, n. 2, p. 81-89, 2018.

HIBY, Susan E. et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. **The Journal of experimental medicine**, v. 200, n.8, p. 957-965, 2004.

HOD, Tammy; CERDEIRA, Ana Sofia; KARUMANCHI, S. Ananth. Molecular mechanisms of preeclampsia. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 5, n. 10, p. a023473, 2015.

HODŽIĆ, Jasmin et al. Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. **Medicinski Glasnik**, v. 14, n. 2, 2017.

HOFMEYR, G. Justus et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 10, 2018.

HOLOCH, Daniel; MOAZED, Danesh. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. **Nature Reviews Genetics**, v. 16, n. 2, p. 71-84, 2015.

HOLWERDA, Kim M. et al. Gasotransmitters: a solution for the therapeutic dilemma in preeclampsia?. **Hypertension**, v. 62, n. 4, p. 653-659, 2013.

HOSSAIN, Parvez; KAWAR, Bisher; EL NAHAS, Meguid. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. **New England journal of medicine**, v. 356, n. 3, p. 213-215, 2007.

HU, Hui et al. Ambient air pollution and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Atmospheric Environment**, v. 97, p. 336-345, 2014.

HUANG, Biao; JIANG, Cizhong; ZHANG, Rongxin. Epigenetics: the language of the cell?. **Epigenomics**, v. 6, n. 1, p. 73-88, 2014.

HUANG, Ling et al. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. **Cmaj**, v. 178, n. 2, p. 165-172, 2008.

HUANG, Li-Tung et al. Roles of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in pregnancy and fetal programming. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 11, p. 14606-14622, 2012.

HUANG, Mei-Hua et al. Variation in nutrient intakes by ethnicity: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). **Menopause**, v. 9, n. 5, p. 309-319, 2002.

HUANG, Xin et al. Association between risk of preeclampsia and maternal plasma trimethylamine-N-oxide in second trimester and at the time of delivery. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.

HUBER, Ambros et al. Transforming growth factor-beta 1 serum levels in pregnancy and pre-eclampsia. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 81, n. 2, p. 168-171, 2002.

HUGHES, Edward C. et al. Obstetric-gynecologic terminology. **Philadelphia: FA Davis**, v. 422, p. 423, 1972.

HUNG, J.H.; FU, C.Y.; HUNG, J. Combination of fetal Doppler velocimetric resistance values predict academic growth-restricted neonates. **J Ultrasound Med**, v.8, n.25, p. 957-962, Aug 2006.

HUTABARAT, Martina et al. Impact of vitamin D and vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia. **PloS one**, v. 13, n. 11, p. e0206725, 2018.

HYPPÖNEN, Elina. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. **Nutrition reviews**, v. 63, n. 7, p. 225-232, 2005.

IBGE. Estatísticas de Gênero: **Indicadores sociais das mulheres no Brasil. Brasil**: Ibge, 2018 https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101551_informativo.pdf

IMMINK, Annelies et al. Seasonal influence on the admittance of pre-eclampsia patients in Tygerberg Hospital. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 87, n. 1, p. 36-42, 2008.

IOST, Aline Rodrigues Julião et al. Biomarcadores e PE: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 11, p. e10389-e10389, 2022.

ISAKA, K. et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. **Placenta**, v. 24, n. 1, p. 53-64, 2003.

ISHIMWE, Jeanne A. Maternal microbiome in preeclampsia pathophysiology and implications on offspring health. **Physiological Reports**, v. 9, n. 10, p. e14875, 2021.

IWAKI, Takayuki et al. Alteration of integrins under hypoxic stress in early placenta and choriocarcinoma cell line BeWo. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 57, n. 4, p. 196-203, 2004.

JANSSEN, Nicole AH et al. **Health effects of black carbon**. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2012.

JARDIM, Letícia Lemos et al. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia?. **Clinica chimica acta**, v. 447, p. 34-38, 2015.

JAUNIAUX, E.; BURTON, G. J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. **Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction**, v. 45, n. 8, p. 775-785, 2016.

JAUNIAUX, Eric et al. Pregnancy: Comparison of colour Doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy. **Human reproduction**, v. 9, n. 12, p. 2432-2437, 1994.

JEBBINK, Jiska et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome—a review. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 12, p.1960-1969, 2012.

JEYABALAN, Arun. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. **Nutrition reviews**, v.71, n. suppl_1, p. S18-S25, 2013.

JIM, B.; KARUMANCHI, S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and LongTerm Complications. **Seminars in Nephrology**, v. 37, n. 4, p. 386–397, 2017.

JOHNSTON, Robert et al. Demographic and obstetric outcomes of pregnancies conceived by assisted reproductive technology (ART) compared to non-ART pregnancies. **JBRA assisted reproduction**, v. 19, n. 1, p. 16-20, 2015.

JOLLY, Matthew et al. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. **Human reproduction**, v. 15, n. 11, p. 2433-2437, 2000.

JOSEPH, K. S. et al. The perinatal effects of delayed childbearing. **Obstetrics & Gynecology**, v. 105, n. 6, p. 1410-1418, 2005.

JULIAN, Colleen G. et al. Unique DNA methylation patterns in offspring of hypertensive pregnancy. **Clinical and translational science**, v. 8, n. 6, p. 740-745, 2015.

KAARTOKALLIO, Tea et al. Gene expression profiling of pre-eclamptic placentae by RNA sequencing. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 14107, 2015.

KAMBA, Tomomi et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, n. 2, p. H560-H576, 2006.

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

KARUMANCHI, S.A, GRANGER JP. Pré-Eclâmpsia e Doenças Hipertensivas Relacionadas à Gravidez. **Hipertensão**.;67(2):238-242., 2016.

KASAWARA, Karina Tamy et al. Exercise and physical activity in the prevention of pre- eclampsia: systematic review. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 91, n. 10, p.1147-1157, 2012.

KASHYAP, Purna C. et al. Microbiome at the frontier of personalized medicine. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2017. p. 1855-1864.

KEARNS, MARY; LALA, PEEYUSH K. Life history of decidual cells: a review. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 3, n. 2, p. 78-82, 1983.

KELL, Douglas B.; KENNY, Louise C. A dormant microbial component in the development of preeclampsia. **Frontiers in medicine**, v. 3, p. 60, 2016.

KEMSE, Nisha et al. Increased intake of vitamin B 12, folate, and omega-3 fatty acids to improve cognitive performance in offspring born to rats with induced hypertension during pregnancy. **Food & function**, v. 9, n. 7, p. 3872-3883, 2018.

KEMSE, Nisha et al. Maternal Micronutrients, Omega-3 fatty acids and gene expression of angiogenic and inflammatory markers in pregnancy induced hypertension rats. **Archives of medical research**, v. 48, n. 5, p. 414-422, 2017.

KERR, M.G. Cardiovascular dynamics in pregnancy and labour. **Br.Med.Bull.**v.24, p.19-24, 1968.

KERR, M.G., SCOTT, D.B., SAMUEL, E. Studies of the inferior vena cava in late pregnancy. **Br.J.**,v.1,p.532-533,1964.

KHAING, Win et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia:a systematic review and network meta-analysis. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p. 1141, 2017.

KHALIL, A. et al. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. **Ultrasoundin Obstetrics & Gynecology**, v. 42, n. 6, p. 634-643, 2013.

KHANAM, Fouzia et al. The association between daily 500 mg calcium supplementation and lower pregnancy-induced hypertension risk in Bangladesh. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.

KHONG, Su Lynn et al. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of laterpregnancy complications. **Disease markers**, v. 2015, 2015.

KHORKOVA, O.; HSIAO, J.; WAHLESTEDT, C. Basic biology and therapeutic implicationsof lncRNA. **Advanced drug delivery reviews**, v. 87, p. 15-24, 2015.

KIM, Min Kyoung et al. Socioeconomic status can affect pregnancy outcomes and complications, even with a universal healthcare system. **International journal for equity in health**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2018.

KING, Abby C. Community and public health approaches to the promotion of physical activity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 1994.

KIRBAS, Ayse et al. Total oxidative and anti-oxidative status, and ADAMTS-12 levels in placenta previa and early-onset severe preeclampsia. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 6, n. 4, p. 295-299, 2016.

KLAASSEN, Sabine et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. **Circulation**, v. 117, n. 22, p. 2893-2901, 2008.

KLIMAN HJ: Trofoblasto para a placenta humana. Knobil E Neill JD eds. Enciclopédia de Reprodução, **Academic Press**, vol 4.:p p 834-846 San Diego 1999.

KLIMAN, Harvey J. Trophoblast infiltration. **Reproductive Medicine Review**, v. 3, n. 2, p. 137-157, 1994.

KLIMAN, Harvey Jon. Uteroplacental blood flow: the story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. **The American journal of pathology**, v. 157, n. 6, p. 1759-1768, 2000.

KNIGHT, Marian et al. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 105, n. 6, p. 632-640, 1998.

KNÖFLER, M.; POLLHEIMER, JIFPA. IFPA Award in Placentology lecture: molecular regulation of human trophoblast invasion. **Placenta**, v. 33, p. S55-S62, 2012.

KNÖFLER, Martin et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, p. 3479-3496, 2019.

KOMULAINEN, S. et al. Blood pressure responses to whole-body cold exposure: effect of metoprolol. **Journal of human hypertension**, v. 18, n. 12, p. 905-906, 2004.

KORHONEN, Marja. Helping Inuit clients: cultural relevance and effective counselling. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 63, n. sup2, p. 135-138, 2004.

KRAUSS, Thomas; PAUER, Hans-Ulrich; AUGUSTIN, Hellmut G. Prospective analysis of placenta growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. **Hypertension in pregnancy**, v. 23, n. 1, p. 101-111, 2004.

KROTZ, Stephan et al. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. **Twin Research and Human Genetics**, v. 5, n. 1, p. 8-14, 2002.

LACHMEIJER, Augusta et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. **European Journal of Human Genetics**, v. 9, n. 10, p. 758-764, 2001.

LAIVUORI, Hannele et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. **The American Journal of Human Genetics**, v. 72, n. 1, p. 168-177, 2003.

LAMARCA, B. Babbette D. et al. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor- α . **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 1022-1025, 2005.

LAMARCA, Babbette et al. Autoantibodies to the angiotensin type I receptor in response to placental ischemia and tumor necrosis factor α in pregnant rats. **Hypertension**, v. 52, n. 6, p. 1168-1172, 2008.

LAMARCA, Babbette et al. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin-1. **Hypertension**, v. 54, n. 4, p. 905-909, 2009.

LAMARCA, Babbette et al. Hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor- α blockade. **Hypertension**, v. 52, n. 6, p. 1161-1167, 2008.

LAMMINPÄÄ, Reeta et al. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2012.

LANDER, Eric; KRUGLYAK, Leonid. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. **Nature genetics**, v. 11, n. 3, p. 241-247, 1995.

LASKOWSKA, M. et al. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, v. 19, p. 430–7, 2013.

LECARPENTIER, Edouard; TSATSARIS, Vassilis. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. In: **Annales d'endocrinologie**. Elsevier Masson, p. 97-100, 2016.

LEE, Sang Hyung et al. Differences in pregnancy outcomes, prenatal care utilization, and maternal complications between teenagers and adult women in Korea: a nationwide epidemiological study. **Medicine**, v. 95, n. 34, 2016.

LEIK, Courtney E.; WALSH, Scott W. Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia. **Hypertension**, v. 44, n. 1, p. 72-77, 2004.

LEITE, H.V. Estudo da adaptação fetal ao sofrimento crônico: Avaliação dopplervelocimétrica, hemantimétrica e metabólica. 1998. 85f. **Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia)** - Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte.

LEPPÄLAHTI, Suvi et al. Is teenage pregnancy an obstetric risk in a welfare society? A population-based study in Finland, from 2006 to 2011. **BMJ open**, v. 3, n. 8, p. e003225, 2013.

LEVINE, Richard J. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 10, p. 992-1005, 2006.

LEVYTSKA, K. et al. Heme oxygenase-1 in placental development and pathology. **Placenta**, v. 34, n. 4, p. 291-298, 2013.

LI, Chaohua; BINONGO, Jose N.; KANCHERLA, Vijaya. Effect of parity on pregnancy-associated hypertension among Asian American women in the United States. **Maternal and Child Health Journal**, v. 23, n. 8, p. 1098-1107, 2019.

LI, De-Kun; WI, Soora. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. **American journal of epidemiology**, v. 151, n. 1, p. 57-62, 2000.

LI, Ning et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. **Environmental health perspectives**, v. 111, n. 4, p. 455-460, 2003.

LI, Qinghua et al. miR-125b-1-3p inhibits trophoblast cell invasion by targeting sphingosine-1-phosphate receptor 1 in preeclampsia. **Biochemical and biophysical**

research communications, v. 453, n. 1, p. 57-63, 2014.

LI, Wei et al. Altered matrix metalloproteinase-2 and-9 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy. **Biochemical pharmacology**, v. 89, n. 3, p. 370-385, 2014.

LI, Xun et al. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population-based cohort study in south China. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 6, n. 1, p. 66-71, 2016.

LI, Yue; ALSHAER, Hisham; FERNIE, Geoff. Blood pressure and thermal responses to repeated whole body cold exposure: effect of winter clothing. **European journal of applied physiology**, v. 107, p. 673-685, 2009.

LI, Zhihe et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. **Hypertension**, v. 50, n. 4, p. 686-692, 2007.

LILLEGARD, Kathryn E. et al. Complement activation is critical for placental ischemia-induced hypertension in the rat. **Molecular immunology**, v. 56, n. 1-2, p. 91-97, 2013.

LIN, Yu-Hua et al. Health promoting lifestyles and related factors in pregnant women. **ChangGung Med J**, v. 32, n. 6, p. 650-61, 2009.

LINDQUIST, Anthea; KNIGHT, Marian; KURINCZUK, Jennifer J. Variation in severe maternal morbidity according to socioeconomic position: a UK national case-control study. **BMJ open**, v. 3, n. 6, p. e002742, 2013.

LISONKOVA, Sarka; JOSEPH, K. S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 209, n. 6, p. 544. e1-544. e12, 2013.

LIU, Yuxiu et al. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 292, p. 507-518, 2015.

LOCKWOOD, Charles J. et al. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells. **The American journal of pathology**, v. 172, n. 6, p. 1571-1579, 2008.

LONGO-MBENZA, B. et al. Diets rich in vegetables and physical activity are associated with a decreased risk of pregnancy induced hypertension among rural women from Kimpese, DR Congo. **Nigerian Journal of Medicine**, v. 17, n. 3, p. 265-269, 2008.

LONGTINE, M. S. et al. Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or

preeclampsia with IUGR. **Placenta**, v. 33, n. 5, p. 352-359, 2012.

LÓPEZ, Mario. Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico. In: **Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico**, p. 1231-1231, 2004.

LÓPEZ-JARAMILLO, Patricio; GARCÍA, Ronald G.; LÓPEZ, Marcos. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem?. **Journal of hypertension**, v. 23, n. 6, p. 1121-1129, 2005.

LOUCKS, Eric B. et al. Associations of education with 30 year life course blood pressure trajectories: Framingham Offspring Study. **BMC public health**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2011.

LUKE, Barbara; BROWN, Morton B. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 198, n. 4, p.401. e1-401. e10, 2008.

LUO, Bin et al. Effects of cold air on cardiovascular disease risk factors in rat. **International journal of environmental research and public health**, v. 9, n. 7, p. 2312-2325, 2012.

LUO, Zhong-Cheng et al. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 21, p. 36-45, 2007.

LV, Li-Juan et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 9, p.224, 2019.

LYALL, F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy—a review. **Placenta**, v. 26, p. S31-S36, 2005.

LYALL, Fiona. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. **Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology**, v. 46, n. 4,p. 266-273, 2006.

LYNCH, Anne et al. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. **Obstetrics & Gynecology**, v. 99, n. 3, p. 445-451, 2002.

M RESLAN, Ossama; A KHALIL, Raouf. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-MACKILLOP**, Lucy. Pre-eclampsia: reducing the risk with calcium supplements. **BMJ clinical evidence**, v. 2015, 2015.

MAGEE, Laura A. et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 36, n.5, p. 416-438, 2014.

MAGRO-MALOSSO, E. R. et al. **Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis**, 96 (1), 921–931. 2017.

MAHOMED, Kassam et al. Risk factors for pre-eclampsia among Zimbabwean women: maternal arm circumference and other anthropometric measures of obesity. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 12, n. 3, p. 253-262, 1998.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, p.e18002, 2018.

MANDAKH, Yumjirmaa et al. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of preeclampsia: a population-based cohort study in Scania, Sweden. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 5, p. 1744, 2020.

MANO, Yukio et al. The loss of endoglin promotes the invasion of extravillous trophoblasts. **Endocrinology**, v. 152, n. 11, p. 4386-4394, 2011.

MARCH, Melissa I. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of adverse outcomes among Haitian women with preeclampsia. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0126815, 2015.

MARCOUX, Sylvie; BRISSON, Jacques; FABIA, Jacqueline. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 43, n. 2, p. 147-152, 1989.

MARDALI, Farzaneh et al. Association between abnormal maternal serum levels of vitamin B12 and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition Reviews**, v. 79, n. 5, p. 518-528, 2021.

MATIAS, Mariana Leticia et al. Endogenous and uric acid-induced activation of NLRP3 inflammasome in pregnant women with preeclampsia. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0129095, 2015.

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

MCMASTER, Michael T.; ZHOU, Yan; FISHER, Susan J. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. In: **Seminars in nephrology**. WB Saunders, 2004. p. 540-547.

MELCHOR, Iñigo et al. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study. **Journal of perinatal medicine**, v. 47, n.6, p. 625-630, 2019.

MENDES, Fernanda Santos et al. **Avaliação dos fatores angiogênicos, PIGF e sFLT-1**, na PE.2019.

MENDES, Isabel Margarida Marques Monteiro Dias. **Ajustamento materno e paterno: experiências vivenciadas pelos pais no pós-parto**. 2007. Tese de Doutorado. Universidade do Porto (Portugal).

MENON, Ramkumar et al. An overview of racial disparities in preterm birth rates: caused by infection or inflammatory response?. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 90, n. 12, p. 1325-1331, 2011.

MI, Baibing et al. Vegetable dietary pattern associated with low risk of preeclampsia possibly through reducing proteinuria. **Pregnancy hypertension**, v. 16, p. 131-138, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS. **Manual de gestação de alto risco**. 2022.

MION, Jr D. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 3, p. e24-e79, 2007.

MISRA, Anoop; KHURANA, Lokesh. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 11_supplement_1, p. s9-s30, 2008.

MOFFETT-KING, Ashley. Natural killer cells and pregnancy. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, n. 9, p. 656-663, 2002.

MOHAMAD, Muhammad Aliff et al. A review of candidate genes and pathways in preeclampsia—an integrated bioinformatical analysis. **Biology**, v. 9, n. 4, p. 62, 2020.

MOL, Ben WJ et al. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 999-1011, 2016.

MONTAGNANA, Martina et al. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 23, n.2, p. 88-92, 2009.

MOSES, Eric K. et al. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. **The American Journal of Human Genetics**, v. 67, n. 6, p. 1581-1585, 2000.

MOURA, Sinara Gomes; REIS, Meillyne Alves dos; SANTOS, Nádia Ferreira da Silva. Diagnósticos de enfermagem em pacientes com doença hipertensiva específica da gestação no período gravídico-puerperal: uma abordagem quantitativa. 2019.

MUNDIM, Guilherme Justino et al. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 293, p. 369-375, 2016.

MYATT, Leslie; ROBERTS, James M. Preeclampsia: syndrome or disease?. **Current hypertension reports**, v. 17, n. 11, p. 1-8, 2015.

NADERI, S.; TSAI, S. A.; KHANDELWAL, A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Curr Atheroscler Rep, n. Clinical Practice Guideline** No 15, p. 17–22, 2017.

NAKAGAWA, Kazuma et al. Racial/ethnic disparities in the association between preeclampsia risk factors and preeclampsia among women residing in Hawaii. **Maternal and child health journal**, v. 20, p. 1814-1824, 2016.

NAKAMURA, Masamitsu et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. **Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis**, v. 29, n. 7, p. 691-696, 2009.

NAKIMULI, Annetee et al. A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from pre-eclampsia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 3, p. 845-850, 2015.

NALJAYAN, Mihran V.; KARUMANCHI, S. Ananth. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. **Advances in chronic kidney disease**, v. 20, n. 3, p. 265-270, 2013.

NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE (UK). **Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133)**. 2019.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM et al. **NTP monograph on the systematic review of traffic-related air pollution and hypertensive disorders of pregnancy**. 2019.

NGUYEN, Hoanglan et al. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. **Cardiovascular research**, v. 97, n. 4, p. 696-704, 2013.

NICOLAIDES, K.H.; RIZZO, G.; HECHER, K. Screening for placental insufficiency by uterine artery Doppler. **Placental and Fetal Doppler, London**, v.89, p.104, 2000.

NISHIMURA, Ken et al. Development of defective and persistent Sendai virus vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 6, p. 4760-4771, 2011.

NORIS, Marina; BENIGNI, Ariela; REMUZZI, Giuseppe. O papel das moléculas vasoativas de origem endotelial na fisiopatologia da gestação normal e da hipertensão induzida pela gravidez. **Parecer Atual em Nefrologia e Hipertensão**, v. 5, n. 4, p. 347-352, 1996.

NORIS, Marina; PERICO, Norberto; REMUZZI, Giuseppe. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. **Nature clinical practice Nephrology**, v. 1, n. 2, p. 98-114, 2005.

NORTH, Robyn A. et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. **Bmj**, v. 342, 2011.

NOUROLLAHPOUR SHIADEH, Malihe et al. Helicobacter pylori infection and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 2, p. 324-331, 2019.

NUSSBAUM, Robert L. **Genética en medicina**. Elsevier Health Sciences, 2008.

O'GORMAN, Neil et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 214, n. 1, p. 103. e1-103. e12, 2016.

OCHSENBEIN-KÖLBLE, Nicole et al. Cross-sectional study of weight gain and increase in BMI throughout pregnancy. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 130, n. 2, p. 180-186, 2007.

ØDEGÅRD, Rønnaug A. et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 107, n. 11, p.1410-1416, 2000.

OGAWA, Kohei et al. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 17, p. 1-10, 2017.

OHKUCHI, Akihide et al. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19–31 weeks of gestation. **Hypertension Research**, v. 36, n. 12, p. 1073-1080, 2013.

OKAMURA, K.; WATANABE, T.; ANDO, J. et al. Blood gas profiles of fetuses with abnormal Doppler flow in the umbilical artery. **Am J Perinatol**, v.13, n.5, p.297-300, Jul 1996.

OKBY, Rania et al. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 297, p. 653-658, 2018.

OKEN, Emily et al. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. **Annals of epidemiology**, v. 17, n. 9, p. 663-668, 2007.

OKESENE-GAFA, Karaponi AM et al. Effect of antenatal dietary interventions in maternal obesity on pregnancy weight-gain and birthweight: Healthy Mums and Babies (HUMBA) randomized trial. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 221, n. 2, p. 152. e1- 152. e13, 2019.

OLIVEIRA, Alane Cabral Menezes de et al. Maternal factors and adverse perinatal outcomes in women with preeclampsia in Maceió, Alagoas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, p. 113-120, 2016.

OLIVEIRA, Leandro Gustavo de; KARUMANCHI, Ananth; SASS, Nelson. Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. **Revista Brasileira de Ginecologiae Obstetrícia**, v. 32, p. 609-616, 2010.

PALMER, Kirsten R. et al. Placental-specific sFLT-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity. **Hypertension**, v. 66, n. 6, p. 1251-1259, 2015.

PAMIDI, Sushmita et al. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 210, n. 1, p. 52. e1-52. e14, 2014.

PAPAGEORGHIU, A.T.; YU, C.K.H.; BINDRA, R. et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, Boston, v.18, p.441-449, 2001.

PAREDES, I. et al. Factors associated with inadequate prenatal care in Ecuadorian women. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 88, n. 2, p. 168-172, 2005.

PARHAM, Peter. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. **Nature reviews immunology**, v. 5, n. 3, p. 201-214, 2005.

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

PATERNOSTER, Delia M. et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. **Clinical and applied thrombosis/hemostasis**, v. 12, n. 3, p. 330-337, 2006.

PEACOCK, Janet L.; BLAND, J. Martin; ANDERSON, H. Ross. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. **Bmj**, v. 311, n. 7004, p. 531-535, 1995.

PEDERSEN, Marie et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. **Hypertension**, v. 64, n. 3, p. 494-500, 2014.

PEDROSO, Marianna Amaral et al. Doppler das artérias uterinas no rastreamento para PE e restrição do crescimento fetal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, n. 5, p.287-293, 2018.

PEIXOTO, Alberto Borges et al. Evaluation of inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with pre-eclampsia/eclampsia. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 1, p. 75-79, 2016.

PENNINGTON, Kathleen A. et al. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. **Disease models & mechanisms**, v. 5, n. 1, p. 9-18, 2012.

PERAÇOLI, José Carlos et al. Pre-eclampsia/eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, p. 318-332, 2019.

PERAÇOLI, José Carlos; PARPINELLI, Mary Angela. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, p. 627-634, 2005.

PEREIRA, Robyn D. et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

PERES, Luis Alberto Batista. PE: Papel do Estresse Oxidativo e Resposta Imune. **J. Bars. Nefrol.**, v. 29, n. 3, p. 164-170, 2007.

PÉREZ-PÉREZ, Antonio et al. Leptin stimulates protein synthesis-activating translation machinery in human trophoblastic cells. **Biology of reproduction**, v. 81, n. 5, p. 826-832, 2009.

PERRY, Abigail; STEPHANOU, Anna; RAYMAN, Margaret P. Dietary factors that affect the risk of pre-eclampsia. **BMJ nutrition, prevention & health**, v. 5, n. 1, p. 118, 2022

PETERMANN, Arndt; FLOEGE, Jürgen. Podocyte damage resulting in podocyturia: a potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity. **Nephron Clinical Practice**, v. 106, n. 2, p. c61-c66, 2007.

PETROV FIERIL, Karolina et al. Experiences of exercise during pregnancy among women who perform regular resistance training: a qualitative study. **Physical therapy**, v. 94, n. 8, p. 1135-1143, 2014.

PIO, Danielle Abdel Massih; DA SILVA CAPEL, Mariana. Os significados do cuidado na gestação. **Revista psicologia e saúde**, 2015.

POON, L. C. Y. et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. **Journal of human hypertension**, v. 24, n. 2, p. 104-110, 2010.

POPE III, C. Arden et al. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. **Circulation research**, v. 119, n. 11, p. 1204-1214, 2016.

POSSOMATO-VIEIRA, José S.; KHALIL, Raouf A. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. In: **Advances in pharmacology**. Academic Press, 2016. p. 361-431.

PRASMUSINTO, Damar et al. Ethnic differences in the association of factor V Leiden mutation and the C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with preeclampsia. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 112, n. 2, p. 162-169, 2004.

PROGRAM, National High Blood Pressure Education et al. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 183, n. 1, p. s1-s22, 2000.

QIAN, Zhong Ming; KOON, Hon Wai. Area postrema is essential for the maintenance of normal blood pressure under cold stress in rats. **Experimental brain research**, v. 121, p. 186-190, 1998.

QIN, Jun Z. et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2013.

QIU, Q. et al. EGF-induced trophoblast secretion of MMP-9 and TIMP-1 involves activation of both PI3K and MAPK signalling pathways. **Reproduction**, v. 128, n. 3, p. 355-363, 2004.

QU, Hongmei; KHALIL, Raouf A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 319, n. 3, p. H661-H681, 2020.

QUAYLE, Julieta et al. Opiniões de gestantes hipertensas internadas sobre a visita medica e a internação: estudo preliminar. **Rev. ginecol. obstet**, p. 61-5, 1998.

QUINN, M. J. Pre-eclampsia–The “uterine reinnervation” view. **Medical Hypotheses**, v. 83, n. 5, p. 575-579, 2014.

RAFFETTO, Joseph D.; KHALIL, Raouf A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. **Biochemical pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 346-359, 2008.

RAGHAVAN, Ramkripa et al. Dietary patterns before and during pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. **The American journal of clinical nutrition**, v. 109, n. Supplement_1, p. 705S-728S, 2019.

RAGHUPATHY, Raj. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. **Medical Principles and Practice**, v. 22, n. Suppl. 1, p. 8-19, 2013.

RAHARDJO, Bambang et al. Different levels of IL-1 α , IL-6, TNF- α , NF- κ B and PPAR- γ in monocyte cultures exposed by plasma preeclampsia and normotensive pregnancy. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 4, n. 3, p. 187-193, 2014.

RAHIMZADEH, Mahsa et al. Regulatory T-cells and preeclampsia: an overview of literature. **Expert review of clinical immunology**, v. 12, n. 2, p. 209-227, 2016.

RAJAKUMAR, A. et al. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. **Placenta**, v. 25, n. 10, p. 763-769, 2004.

RAJAKUMAR, A. et al. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1,(Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. **Placenta**, v. 26, n. 7, p. 563-573, 2005.

RAMOS, Gladys A.; CAUGHEY, Aaron B. The interrelationship between ethnicity and obesity on obstetric outcomes. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 193, n. 3, p. 1089-1093, 2005.

RAMOS, José Geraldo Lopes; SASS, Nelson; COSTA, Sérgio Hofmeister Martins. Preeclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, p. 496-512, 2017.

RANA, Sarosh; KARUMANCHI, S. Ananth; LINDHEIMER, Marshall D. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. **Hypertension**, v. 63, n. 2, p. 198-202, 2014.

RAVEN, P. B. et al. Compensatory cardiovascular responses during an environmental cold stress, 5 degrees C. **Journal of Applied Physiology**, v. 29, n. 4, p. 417-421, 1970.

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

REDMAN, Christopher WG; SACKS, Gavin P.; SARGENT, Ian L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 180, n. 2, p. 499-506, 1999.

ROBERTS, James M. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 161, n. 5, p. 1200-1204, 1989.

ROBERTS, James M. et al. The role of obesity in preeclampsia. **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 1, n. 1, p. 6-16, 2011.

ROBERTS, James M. Preeclampsia: what we know and what we do not know. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, p. 24-28, 2000.

ROBERTS, James M.; HUBEL, Carl A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. **Placenta**, v. 30, p. 32-37, 2009.

ROMERO, Roberto et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 21, n. 1, p. 9-23, 2008.

ROS, Helena Salonen; CNATTINGIUS, Sven; LIPWORTH, Loren. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. **American journal of epidemiology**, v. 147, n. 11, p. 1062-1070, 1998.

ROSENBERG, Terry J. et al. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. **American journal of public health**, v. 95, n. 9, p. 1545-1551, 2005.

ROSENBERG, Terry J. et al. Prepregnancy weight and adverse perinatal outcomes in an ethnically diverse population. **Obstetrics & Gynecology**, v. 102, n. 5, p. 1022-1027, 2003.

ROSS, Kharah M. et al. Socioeconomic status, preeclampsia risk and gestational length in black and white women. **Journal of racial and ethnic health disparities**, v. 6, n. 6, p. 1182-1191, 2019.

ROTEN, Linda Tømmerdal et al. The Norwegian preeclampsia family cohort study: a new resource for investigating genetic aspects and heritability of preeclampsia and related phenotypes. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2015.

ROTH, Iris; FISHER, Susan J. IL-10 is an autocrine inhibitor of human placental cytotrophoblast MMP-9 production and invasion. **Developmental Biology**, v. 205, n. 1, p. 194-204, 1999.

ROUSHAM, E. K.; CLARKE, P. E.; GROSS, Harriet. Significant changes in physical activity among pregnant women in the UK as assessed by accelerometry and self-reported activity. **European journal of clinical nutrition**, v. 60, n. 3, p. 393-400, 2006.

RUAN, Wenly et al. Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration. **Digestive diseases and sciences**, v. 65, p. 695-705, 2020.

RUDRA, Carole B. et al. A prospective analysis of recreational physical activity and preeclampsia risk. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 40, n. 9, p. 1581-1588, 2008.

RUDRA, Carole B. et al. Perceived exertion during prepregnancy physical activity and preeclampsia risk. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 37, n. 11, p. 1836-1841, 2005.

RUDRA, Carole B.; WILLIAMS, Michelle A. Monthly variation in preeclampsia prevalence: Washington State, 1987–2001. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 18, n.5, p. 319-324, 2005.

RUSTVELD, Luis O.; KELSEY, Sheryl F.; SHARMA, Ravi. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. **Maternal and child health journal**, v. 12, p. 223-242, 2008.

RYLANDER, Charlotta; ØYVIND ODLAND, Jon; MANNING SANDANGER, Torkjel. Climate change and the potential effects on maternal and pregnancy outcomes: an assessment of the most vulnerable—the mother, fetus, and newborn child. **Global health action**, v. 6, n. 1, p. 19538, 2013.

SAFTLAS, Audrey F. et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. **American journal of epidemiology**, v. 157, n. 12, p. 1108-1114, 2003.

SAFTLAS, Audrey F. et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 163, n. 2, p. 460-465, 1990.

SAFTLAS, Audrey F. et al. Work, leisure-time physical activity, and risk of preeclampsia and gestational hypertension. **American journal of epidemiology**, v. 160, n. 8, p. 758-765, 2004.

SALONEN ROS, Helena et al. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. **American journal of medical genetics**, v. 91, n. 4, p. 256-260, 2000.

SÁNCHEZ-ARANGUREN, Lissette C. et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. **Frontiers in physiology**, v. 5, p. 372, 2014.

SANTA CECÍLIA, Giovanna Dinelli Costa. Correlação entre doppler de artérias uterinas maternas, no segundo trimestre de gestação, e resultados obstétricos e perinatais, em gestantes de alto risco. **Dissertação de mestrado**, Repositório Institucional da UFMG, 2007.

SARTORI, Amanda Caroline et al. Cuidado integral à saúde da mulher. **Porto Alegre: SAGAH**, 2019.

SCAZZOCCHIO, Elena; FIGUERAS, Francesc. Contemporary prediction of preeclampsia. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 23, n. 2, p. 65-71, 2011.

SCHIEVE, Laura A. et al. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. **American journal of public health**, v. 84, n. 3, p. 405-410, 1994.

SCHOENAKER, Danielle AJM et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. **The American journal of clinical nutrition**, v. 102, n. 1, p. 94-101, 2015.

SCHOENAKER, Danielle AJM; SOEDAMAH-MUTHU, Sabita S.; MISHRA, Gita D. The association between dietary factors and gestational hypertension and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMC medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-18, 2014.

SCHOOTS, Mirthe H. et al. Oxidative stress in placental pathology. **Placenta**, v. 69, p. 153-161, 2018.

SCRIVEN, A. J. et al. Changes in blood pressure and plasma catecholamines caused by tyramine and cold exposure. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 6, n. 5, p. 954-960, 1984.

SÈNE, Damien; PIETTE, Jean-Charles; CACOUB, Patrice. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. **Autoimmunity reviews**, v. 7, n. 4, p. 272-277, 2008.

SHAH, Dania A.; KHALIL, Raouf A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **Biochemical pharmacology**, v. 95, n. 4, p. 211-226, 2015.

SHAN, Dan et al. Pregnancy outcomes in women of advanced maternal age: a retrospective cohort study from China. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 12239, 2018.

SHEN, Minxue et al. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. e0175914, 2017.

SHI, Liuhua et al. Chronic effects of temperature on mortality in the Southeastern USA using satellite-based exposure metrics. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 30161, 2016.

SHI, Zhenda; SHI GEWIRTZ, Andrew T. Together forever: Bacterial–viral interactions in infection and immunity. **Viruses**, v. 10, n. 3, p. 122, 2018.

SHIOZAKI, Arihiro et al. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 39, n. 2, p. 492-499, 2013.

SHOENFELD, Y. et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 65, n. 1, p. 2-6, 2006.

SIBAI, B.; DEKKER, G. Kupferminc M. **Pre-eclampsia. Lancet**, v. 365, n. 9461, p. 785-799, 2005.

SIDDIQUI, Athar H. et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity. **Hypertension**, v. 55, n. 2, p. 386-393, 2010.

SILVA, Lindsay M. et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. **Journal of hypertension**, v. 26, n. 6, p. 1200-1208, 2008.

SKOW, Rachel J. et al. The influence of prenatal exercise and pre-eclampsia on maternal vascular function. **Clinical science**, v. 131, n. 17, p. 2223-2240, 2017.

SMITH, Patrick M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. **Science**, v. 341, n. 6145, p. 569-573, 2013.

SMITH-LEVITIN, Michelle et al. Selective reduction of multifetal pregnancies to twins improves outcome over nonreduced triplet gestations. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 175, n. 4, p. 878-882, 1996.

SÖBER, Siim et al. Extensive shift in placental transcriptome profile in preeclampsia and placental origin of adverse pregnancy outcomes. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-17, 2015.

SOHN, Kristin; UNDERWOOD, Mark A. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders,. p. 284-289, 2017.

SORENSEN, Tanya K. et al. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. **Hypertension**, v. 41, n. 6, p. 1273-1280, 2003.

SOVIO, Ulla et al. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio: a prospective cohort study of unselected nulliparous women. **Hypertension**, v. 69, n. 4, p. 731-738, 2017.

STARFIELD, Barbara et al. Race, family income, and low birth weight. **American journal of epidemiology**, v. 134, n. 10, p. 1167-1174, 1991.

STEPHANSSON, Olof et al. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. **International journal of epidemiology**, v. 30, n. 6, p. 1296-1301, 2001.

STOTZ, Karola; GRIFFITHS, Paul. Epigenetics: ambiguities and implications. **History and Philosophy of the Life Sciences**, v. 38, p. 1-20, 2016.

STULBERG, Debra B.; JACKSON, Rebecca A.; FREEDMAN, Lori R. Referrals for services prohibited in Catholic health care facilities. **Perspectives on Sexual and Reproductive Health**, v. 48, n. 3, p. 111-117, 2016.

SUGERMAN, Harvey J. Effect of obesity on incidence of preeclampsia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 210, n. 4, p. 375, 2014.

TABIBZADEH, Siamak; LESSEY, Bruce; SATYASWAROOP, Pondichery G. Temporal and site-specific expression of transforming growth factor-beta4 in human endometrium. **Molecular human reproduction**, v. 4, n. 6, p. 595-602, 1998.

TAM, Carolyn Y. et al. Food, beverage, and macronutrient intakes in postmenopausal Caucasian and Chinese-Canadian women. **Nutrition and cancer**, v. 63, n. 5, p. 687-698, 2011.

TAM, Wing Hung et al. Seasonal variation in pre-eclamptic rate and its association with the ambient temperature and humidity in early pregnancy. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 66, n. 1, p. 22-26, 2008.

TANGERÅS, Line H. et al. Distinct first trimester cytokine profiles for gestational hypertension and preeclampsia. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 35, n. 11, p. 2478-2485, 2015.

TANTI, Goutam Kumar; PANDEY, Shweta; GOSWAMI, Shyamal K. SG2NA enhances cancer cell survival by stabilizing DJ-1 and thus activating Akt. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 463, n. 4, p. 524-531,

2015.

TERRONE, Dom A. et al. Leukocytosis is proportional to HELLP syndrome severity: evidence for an inflammatory form of preeclampsia. **Southern medical journal**, v. 93, n. 8, p. 768-771, 2000.

THADHANI, Ravi et al. Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 27, n. 3, p. 903-913, 2016.

THORNBURG, Kent L. et al. Hemodynamic changes in pregnancy. In: **Seminars in perinatology**. WB Saundersp, 11-14, 2000.

THORNTON, J. G.; MACDONALD, A. M. Twin mothers, pregnancy hypertension and pre-eclampsia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 106, n. 6, p. 570-575, 1999.

TRANQUILLI, Andrea L. et al. Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease. **Pregnancy Hypertension: an International Journal of Women'S Cardiovascular Health**, v. 2, n. 4, p. 350-357, 2012.

TROGSTAD, Lill; MAGNUS, Per; STOLTENBERG, Camilla. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 25, n. 3, p. 329-342, 2011.

TROWSDALE, John; MOFFETT, Ashley. NK receptor interactions with MHC class I molecules in pregnancy. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2008. p. 317-320.

TRUPIN, Laura S.; SIMON, Lisa Payne; ESKENAZI, Brenda. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. **Epidemiology**, p. 240-244, 1996.

TSAPROUNI, Loukia G. et al. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases. **Journal of Inflammation**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2011.

TSUKIMORI, Kiyomi et al. Generation of reactive oxygen species by neutrophils and endothelial cell injury in normal and preeclamptic pregnancies. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 696-700, 2005.

TURCO, Margherita Y.; MOFFETT, Ashley. Development of the human placenta. **Development**, v. 146, n. 22, p. dev163428, 2019.

TYAS, Bestari Dianing; LESTARI, Pudji; AKBAR, Muhammad Ilham Aldika. Maternal perinatal outcomes related to advanced maternal age in preeclampsia pregnant women. **Journal of Family & Reproductive Health**, v. 13, n. 4, p. 191, 2019.

ULBRICH, Susanne E. et al. Bovine endometrial metalloproteinases MMP14 and MMP2 and the metalloproteinase inhibitor TIMP2 participate in maternal preparation of pregnancy. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 332, n. 1-2, p. 48-57, 2011.

VAINIO, M.; KUJANSUU, E.; ISSO-MUSTAJÄRVI, M. et al. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral artery notches. **Br. J. Obstet. Gynaecol., Oxford**, v. 109, p. 161-167, Feb 2002.

VALENZUELA, Francisco J. et al. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. **Journal of pregnancy**, v. 2012, 2012.

VAN DER PLIGT, Paige et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 640, 2018.

VAN DIJK, Marie; OUDEJANS, Cees. STOX1: key player in trophoblast dysfunction underlying early onset preeclampsia with growth retardation. **Journal of pregnancy**, v. 2011, 2011.

VAN WIJK, M. J. Boer K, van der Meulen ET, Bleker OP, Spaan JA, VanBavel E. **Resistance artery smooth muscle function in pregnancy and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol**, v. 186, p. 148-154, 2002.

VELLOSO, E. P. et al. Reduced plasma levels of angiotensin-(1-7) and renin activity in preeclamptic patients are associated with the angiotensin I-converting enzyme deletion/deletion genotype. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 583-590, 2007.

VENKATESHA, Shivalingappa et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. **Nature medicine**, v. 12, n. 6, p. 642-649, 2006.

VERLOHREN, S.; STEPAN, H.; DECHEND, R. Angiogenic Growth Factors in The Diagnosis and Prediction of Pre-Eclampsia. **Clinical science**, v. 122, n. 2, p. 43-52, 2012.

VILLA-ETCHEGOYEN, Cecilia et al. Mechanisms involved in the relationship between low calcium intake and high blood pressure. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1112, 2019.

VILLAR, Jose et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions?. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 194, n. 4, p. 921-931, 2006.

VIRDIS, A. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease in later life. **Maturitas**, v. 67, n. 1, p. 20-24, 2010.

VISSE, Robert; NAGASE, Hideaki. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. **Circulation research**, v. 92, n. 8, p. 827-839, 2003.

VOGELMANN, Stefanie U. et al. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 285, n. 1, p. F40-F48, 2003.

VRIJKOTTE, Tanja GM et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 3917-3925, 2012.

WALKER, Mark C. et al. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 111, n. 11, p. 1294-1296, 2004.

WALLUKAT, Gerd et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT 1 receptor. **The Journal of clinical investigation**, v. 103, n. 7, p. 945-952, 1999.

WANG, Jing et al. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 9, p. 409, 2019.

WANG, Qiong et al. Effects of prenatal exposure to air pollution on preeclampsia in Shenzhen, China. **Environmental Pollution**, v. 237, p. 18-27, 2018.

WANG, Xi; KHALIL, Raouf A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. **Advances in pharmacology**, v. 81, p. 241-330, 2018.

WANG, Ying; WU, Na; SHEN, Haitao. A review of research progress of pregnancy with twins with preeclampsia. **Risk Management and Healthcare Policy**, p. 1999-2010, 2021.

WEBSTER, Katie et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. **Bmj**, v. 366, 2019.

WEI, Jun et al. Complications in multiple gestation pregnancy: a cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. **Oncotarget**, v. 7, n. 21, p. 30797, 2016.

WEISS, Joshua L. et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 190, n.4, p. 1091-1097, 2004.

WEN, Shi Wu et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of preeclampsia—a cohort study. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0149818, 2016.

WHELTON, PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127- e248, 2018.

WHO. Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia; **World Health Organization**: Geneva, Switzerland, 2011.

WIDMER, Mariana et al. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. **Obstetrics & Gynecology**, v. 109, n. 1, p. 168-180, 2007.

WILLIAMS, Paula J.; PIPKIN, Fiona Broughton. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 25, n. 4, p. 405-417, 2011.

WILLIAMSON, Rachel D. et al. Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? **Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 8, p. 1-5, 2017.

WOOLCOCK, Jane et al. Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 48, n. 1, p. 64-70, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women**. World Health Organization, 2012

XIAO, Daliao; ZHU, Ronghui; ZHANG, Lubo. Gestational hypoxia up-regulates protein kinase C and inhibits calcium-activated potassium channels in ovine uterine arteries. **International journal of medical sciences**, v. 11, n. 9, p. 886, 2014.

XU, Hairong et al. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. **Nutrition reviews**, v. 67, n. 11, p. 639-657, 2009.

XUE, Yansong et al. Maternal obesity induces gut inflammation and impairs gut epithelial barrier function in nonobese diabetic mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 25, n. 7, p. 758-764, 2014.

YACHIE, Akihiro et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human hemoxygenase-1 deficiency. **The Journal of clinical investigation**, v. 103, n. 1, p. 129-135, 1999.

YANG, Fenglian; ZHENG, Qingliang; JIN, Liping. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2317, 2019.

YANG, Juan et al. Racial-ethnic differences in midtrimester maternal serum levels of angiogenic and antiangiogenic factors. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 215, n. 3, p. 359. e1-359. e9, 2016.

YARA, Sabrina; LAVOIE, Jean-Claude; LEVY, Emile. Oxidative stress and DNA methylation regulation in the metabolic syndrome. **Epigenomics**, v. 7, n. 2, p. 283-300, 2015.

YEO, SeonAe. Adherence to walking or stretching, and risk of preeclampsia in sedentary pregnant women. **Research in nursing & health**, v. 32, n. 4, p. 379-390, 2009.

YOGEV, Yariv et al. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 203, n. 6, p. 558. e1-558. e7, 2010.

YONG, Hannah Ee Juen et al. Increased decidual mRNA expression levels of candidate maternal pre-eclampsia susceptibility genes are associated with clinical severity. **Placenta**, v. 35, n. 2, p. 117-124, 2014.

YOUNG, Brett C.; WYLIE, Blair J. Effects of twin gestation on maternal morbidity. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, 2012. p. 162-168.

YU, Hai-Feng et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n.51, 2016.

YU, Wentao et al. Molecular determinants of microvascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **Microcirculation**, v. 26, n. 4, p. e12508, 2019.

ZANETTE, Elvira et al. Maternal near miss and death among women with severe hypertensive disorders: a Brazilian multicenter surveillance study. **Reproductive health**, v. 11, n. 1, p. 1-11,2014.

ZDRAVKOVIC, T. et al. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. **Placenta**, v. 26, p. S81-S86, 2005.

ZHANG, Hai-na et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: role of microRNAs and long non-coding RNAs. **Life sciences**, v. 213, p. 258-268, 2018.

ZHANG, Jun et al. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. **Epidemiologic reviews**,v. 19, n. 2, p. 218-232, 1997.

ZHANG, Ning et al. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. **Biochemical Pharmacology**, v. 182, p. 114247, 2020.

ZHOU, Yan et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion?. **The Journal of clinical investigation**, v. 99, n.9, p. 2139-2151, 1997.

ZHOU, Yan et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. **The Journal of clinical investigation**, v. 123, n. 7, p. 2862-2872, 2013.

ZHU, Xiaohe; CHEN, Limin; LI, Ran. Values of serum sFlt-1, PLGF levels, and sFlt-1/PLGF ratio in diagnosis and prognosis evaluation of preeclamptic patients. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 42, n. 7, p. 601-607, 2020.

ZINGER, H. et al. Common infectious agents prevalence in antiphospholipid syndrome. **Lupus**, v. 18, n. 13, p. 1149-1153, 2009.