

FATORES DE RISCO E GENES ENVOLVIDOS NA PRÉ-ECLÂMPسيا

RISK FACTORS AND GENES INVOLVED IN PREECLAMPSIA

Vanessa Resende Souza Silva¹; Tamires Lopes Silva²

1. Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicada – Uberlândia/MG, Brasil. E-mail: vanessa_ena@hotmail.com

2. Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicada – Uberlândia/MG, Brasil.

RESUMO - A pré-eclâmpسيا (PE) é uma síndrome específica da gravidez humana definida clinicamente como pressão sanguínea aumentada e proteinúria após a vigésima semana de gestação, a qual pode cursar também com edema. A pré-eclâmpسيا é uma doença multifatorial, sem etiologia definida e com fisiopatologia complexa. A identificação de fatores de risco ao seu desenvolvimento e de genes envolvidos na sua etiologia podem auxiliar na prevenção e diagnóstico precoce do início clínico da doença. Alguns fatores estão relacionados com seu desenvolvimento, entre eles, tabagismo, obesidade, exercício físico, infecções, etnia e histórico familiar. A identificação de genes que estão relacionados à PE favorece um diagnóstico precoce e, assim, diminui a morbidade e mortalidade. Os principais fatores presentes em genes com polimorfismos relacionados à PE são: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF), Interleucina 1 (IL1), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), Interferon Gama (IFN- γ), Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS), Ácido Úrico, Sistema Renina-Angiotensina (RAS) e Apolipoproteína. Estudos relacionados com fatores de risco, assim como o estudo de genes relacionados à PE são fundamentais para a prevenção, o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas para cada distúrbio.

Palavras-chave:
Pré-eclâmpسيا,
fatores de risco e
genes.

ABSTRACT - Preeclampsia (PE) is a specific syndrome of human pregnancy which is clinically identified by high blood pressure and proteinuria after the twenty weeks of gestation and might be accompanied by edema. Preeclampsia is a multifactorial disease with undefined etiology and complex pathophysiology. The identification of risk factors for disease development as well as genes involved in its etiology may aid to prevent and enable a precece diagnostic of the clinical disease. Indeed, several factors are associated with the disease development, for example, smoking, obesity, exercise, infections, ethnicity and familial history. Thus, the identification of genes related with PE favors an early diagnosis reducing the morbidity and mortality due to disease. The main genes polymorphisms which are associated with PE are: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Interleukin 1 (IL1), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), Interferon Gamma (IFN- γ), Nitric Oxide Endothelial synthase (eNOS), Uric Acid, Renin-Angiotensin System (RAS) and Apolipoprotein. Studies aiming the identification of risk factors, as well as genes associated with PE are fundamental for prevention, early diagnosis and development of specific therapeutic strategies.

Keywords:
Pre-eclampsia,
risk factors and
genes

INTRODUÇÃO

A hipertensão crônica na gravidez é definida como estado hipertensivo pré-existente ou ocorrido antes de 20 semanas, e ainda presente decorridas 12 semanas do pós-parto. Com taxa de incidência de 5% nas gestantes; a hipertensão essencial representa a principal causa de hipertensão crônica na gravidez. As síndromes hipertensivas são doenças responsáveis por 6 a 8% das complicações gestacionais [1]. No Brasil é considerado um problema de saúde pública, sendo a principal causa de morbi-mortalidade materna e fetal [2].

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome específica da gravidez humana, preferencialmente na primeira gestação, definida clinicamente como pressão sanguínea aumentada (> 140/90 mmHg) e proteinúria que excede 300 mg/dia após a vigésima semana de gestação, pode cursar também com edema [3]. É resolvida após a dequitação da placenta, contudo, a disfunção endotelial pode persistir e essas pacientes podem apresentar risco aumentado para eventos cardiovasculares futuros. Além disso, se não tratada, pode evoluir para um estado convulsivo conhecido como eclâmpsia [4].

Afeta de 6 a 8% das grávidas, dependendo das características geográficas e demográficas da população, sendo responsável por aproximadamente 40% de partos prematuros [5,6]. Dentre as complicações observadas no feto podem ocorrer baixo peso, prematuridade e morte fetal; já as maternas incluem falências renal e hepática, síndrome HELLP (*Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*), edema cerebral e até morte [7]. O diagnóstico precoce e a intervenção são de importância vital para reduzir a mortalidade materna e fetal [4].

A hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclâmpsia é caracterizada pelo aparecimento de proteinúria em mulheres com hipertensão antes de 20 semanas ou o aumento súbito da pressão; como também aquelas com hipertensão crônica que desenvolvem a síndrome HELLP ou cefaléia, alterações visuais ou dor epigástrica. A pré-eclâmpsia, isolada ou superposta à hipertensão arterial crônica, está associada aos piores resultados maternos e perinatais das síndromes hipertensivas [8].

Apesar de muitos estudos nesta área, a patogênese da pré-eclâmpsia é mal compreendida. Pesquisas sugerem que essa doença está relacionada ao desequilíbrio de fatores angiogênicos circulantes, resultando em disfunção endotelial, infarto placentário e trombose intervilosa. Portanto, pode ser considerada uma doença primária do endotélio vascular e apresenta como fatores de risco materno a obesidade, a resistência à insulina, hiperlipidemia, hipertensão, doença renal e trombofilias [9]. O conhecimento que se tem a respeito deste tema está longe de ser completo. A identificação de fatores de risco ao seu desenvolvimento e de genes envolvidos na sua

etiologia podem auxiliar na prevenção e diagnóstico precoce do início clínico da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração desta revisão de literatura, a metodologia utilizada foi do tipo pesquisa bibliográfica, de caráter descritivo e exploratório. Foi realizado uma pesquisa a partir de levantamentos em livros, artigos, teses de mestrado e revistas, disponíveis em bibliotecas virtuais e base de dados científicos confiáveis como Scielo, Periódicos Capes, PubMed e Google Acadêmico. Para o estudo, foram utilizados os seguintes descritores: pré-eclâmpsia, síndromes hipertensivas na gestação, hipertensão arterial, morbidade materna, mortalidade materna, fisiopatologia e polimorfismos relacionados à pré-eclâmpsia. Após o levantamento do material bibliográfico foi realizado a etapa de análise e interpretação das informações para discussão e descrição do tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A gênese da PE tem sido relacionada a alguns mecanismos, incluindo placentação anormal, trombose, disfunção das células endoteliais, inflamação intravascular, estresse oxidativo e sistema renina-angiotensina inadequado. Existe a hipótese de que as citocinas inflamatórias são produzidas em excesso na em resposta a isquemia local / hipóxia, contribuindo para o aumento dos níveis plasmáticos, ativação e disfunção endotelial. [9, 10].

Em uma gestação normal as células de citotrofoblasto permeiam as artérias uterinas espiraladas, dessa forma, substitui a camada de células endoteliais por um material do tipo fibrinóide. Quando todo esse processo ocorre adequadamente há o relaxamento das artérias uterinas que se tornam capazes de fornecer suprimento adequado ao feto. A invasão trofoblástica deficiente implica mau controle da oxigenação do espaço interviloso na fase inicial da gravidez e na persistência das características primárias das artérias uterinas espiraladas, que mantêm alta resistência e eleva a pressão [9,11,12].

Diante disso, as alterações na maneira com que o sangue perfunde o espaço interviloso provocam o desenvolvimento do que se caracteriza como estresse oxidativo. Entre outras alterações, esse tipo de injúria é marcado por produção exagerada de ROS (espécies reativas de oxigênio) [13,14]

Assim, o sincício apresenta maior atividade de apoptose/necrose, liberando, na circulação materna, grande quantidade de material sincicial e fatores antiangiogênicos. Todas essas moléculas provocam ativação de leucócitos sistêmicos, geram estímulos para maior adesão plaquetária,

vasoconstrição e resposta inflamatória generalizada [9]. Essa resposta inflamatória é mediada principalmente por citocinas pró-inflamatórias como TNF (fator de necrose tumoral), IFN- γ (interferon-gama) e IL-6 (interleucina 6). A proteína solúvel antiangiogênica, sFlt1, encontra-se aumentada no soro de mulheres com PE [13, 15].

A pré-eclâmpسيا como manifestação isolada ou sobreposta à hipertensão arterial crônica é a principal responsável pelas taxas de morbimortalidade materna e perinatal. Apesar da complexidade de sua fisiopatologia e etiologia indefinida, alguns fatores estão relacionados com seu desenvolvimento, entre eles, tabagismo, obesidade, exercício físico, infecções, etnia e histórico familiar [16,17].

Estudos evidenciam que o tabagismo diminui a incidência da patologia. Experimentos *in vitro* mostram que o monóxido de carbono diminui a concentração de sFlt1. É observado hipotensão causada por toxinas tipo tiocianato, inibição do tromboxano (indutor de vasoconstrição) e inibição de fatores antiangiogênese [18]. Porém, essa proteção diminui com o avançar da idade. Além disso, mulheres tabagistas apresentaram maior ocorrência de restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematura de placenta, baixo peso ao nascer e prematuridade [19].

A obesidade está relacionada ao aumento da resistência a insulina, o qual contribui para dislipidemia ocasionando o estresse oxidativo mediado por citocinas. Essas citocinas geram uma resposta inflamatória que culmina no desenvolvimento da PE. Adicionalmente, com o aumento do índice de massa corporal (IMC), há a diminuição do hormônio adiponectina, o qual possui ação anti-inflamatória. Devido a essas alterações, a obesidade se torna um importante fator de risco para a PE.

Neste sentido, a prática de exercícios físicos se torna um grande aliado na redução de incidência de PE. O exercício regular moderado diminui a resistência a insulina, assim diminui o risco de desenvolvimento de PE [16,20].

A gestação é um evento que resulta em um processo inflamatório sistêmico. Esse processo inflamatório está exacerbado na PE, e qualquer fator que induza o aumento da inflamação contribui para o aparecimento da PE. Entre esses fatores estão processos infecciosos causados por parasitos e doenças reumáticas [21].

Em relação a etnia, estudos mostram que mulheres afro-descendentes apresentam maiores taxas de PE sobreposta à hipertensão arterial crônica. E, primíparas também apresentaram incidência maior de PE quando comparadas com mulheres brancas. O risco de uma mulher desenvolver PE em qualquer gestação é de 3,5%. Na primeira gestação, essa porcentagem aumenta para 5%. Se na primeira gestação não ocorrer o desenvolvimento de PE, a chance de apresentar PE diminui nas outras gestações. Mas o inverso é verdadeiro. Se

nas primeiras gestações surgir a patologia, a chance de reproduzir o quadro é maior nas próximas gestações [16].

O desenvolvimento da PE possui forte influência hereditária. Estudos demonstram que, mulheres que possuem mães e/ou irmãs que apresentaram PE, possuem maior chance de apresentarem a doença. Foram identificados vários locis em aproximadamente 12 genes que estão relacionados no processo de decídua basal, regulação do sistema renina angiotensina e com a produção de óxido nítrico de origem endotelial [22]. Esses processos estão relacionados com a patologia e evolução da PE. Adicionalmente, há estudos que mostram que homens nascidos de gestações complicadas por PE transmitem os genes que estão envolvidos no crescimento placentário. Assim, de acordo com o imprinting genômico, esses homens contribuem com 50% do desenvolvimento da PE [23, 24]

Nesse sentido, vários são os genes que estão relacionados com o desenvolvimento da PE. A identificação desses genes favorece um diagnóstico precoce e, assim, diminui a morbidade e mortalidade. Os principais fatores presentes em genes com polimorfismos relacionados à PE são: Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF), Interleucina 1 (IL1), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), Interferon Gama (IFN- γ), Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS), Ácido Úrico, Sistema Renina-Angiotensina (RAS) e Apolipoproteína [25, 26]

Um importante fator angiogênico, o VEGF, produzido por macrófagos, linfócitos T, células tumorais e pelo citotrofoblasto, atua como regulador na proliferação celular endotelial e permeabilidade vascular; contribuindo para a manutenção funcional dos vasos e inibe a apoptose das células endoteliais. A inibição do VEGF desregula o balanço apoptose/proliferação, resultando em embriogênese defeituosa e danos graves nos tecidos maduros [27]. Possui um importante papel na manutenção da integridade da barreira de filtração glomerular, e sua inibição poderia levar a proteinúria [28].

Os polimorfismos VEGF podem ser úteis como indicadores de suscetibilidade para as síndromes hipertensivas da gestação [29]. Alguns destes, tais como VEGF G +405 C e VEGF C-2578A podem ter impacto na produção do VEGF nas células mononucleares do sangue periférico e em outros tecidos [30]. O alelo VEGF +405 G, que é acompanhado pela alta capacidade de produção de VEGF, diminui o risco para pré-eclâmpسيا severa. E a progressão da pré-eclâmpسيا pode ser acelerada/modificada na presença dos polimorfismos VEGF - 2578C/A e 936C/T que predisõem a baixa capacidade de produção de VEGF [31].

A família da IL1 é formada por dois mediadores pró-inflamatórios, sendo eles, IL-1 alfa (IL-1 α) e IL-1 beta (IL-1 β). A secreção dessas citocinas desencadeia uma cascata pró-inflamatória, o que aumenta os níveis de citocinas circulantes

como IFN- γ , Interleucina 2 (IL-2) e Interleucina 12 (IL-12). Esse aumento corrobora com as alterações estruturais e funcionais das células do endotélio durante a PE. Além disso, contribui para gerar hipóxia na placenta [32]. Silva et al.³³ (2015) demonstraram associação do polimorfismo rs3783550 em mulheres com PE.

TNF- α também é uma citocina pró-inflamatória que participa do desenvolvimento de gametas e embriões e diferenciação placentária. Na PE há uma inflamação exagerada em que a combinação de TNF- α e IFN- γ inibe a invasão trofoblástica, desta forma, aumenta a apoptose contribuindo para a placentação anormal [34].

O polimorfismo +874T/T do IFN- γ também está envolvido no desenvolvimento da PE. Estudos mostram que IFN- γ em condições normais participa do remodelamento vascular e mantém a camada decidual do útero. Mas, em níveis elevados prejudica a vascularização o que contribui com PE [35].

A atividade de eNOs está associada à regulação do tônus vascular. Este fator regula a pressão arterial sistêmica, a angiogênese e a permeabilidade vascular. Na PE, eNOs afeta a vascularização e induz dano oxidativo [36].

As condições de disfunção renal com depuração de urato, aumento da produção de ácido úrico e acidose tecidual estão relacionados com a hiperuricemia. A hiperuricemia está associada à PE. Estudos demonstram que o aumento de ácido úrico ativa inflamações relacionadas ao trofoblastos e culmina na produção de IL1 β , consequentemente, gera uma inflamação exacerbada. Os polimorfismos NLRP1 rs12150220 e CARD8 rs204321 possui correlação com o inflamassoma e desenvolvimento da PE [6, 37].

O sistema renina-angiotensina (RAS) influencia o remodelamento das artérias espirais durante a gravidez. O estrogênio induz a elevação dos níveis de angiotensinogênio e, dessa forma, aumenta a expressão de RAS. Em mulheres com PE, os níveis de angiotensinogênio permanecem inalterados ou reduzidos. Também há relatos de polimorfismo na enzima conversora de angiotensina (ECA) que contribui para o aparecimento de PE [38].

A obesidade é um fator de risco associado à PE. A hiperlipidemia pode resultar em disfunção endotelial e contribuir com surgimento da PE. Há estudos que relatam a associação do polimorfismo 866C/T da apolipoproteína J com a PE. A apolipoproteína J é responsável pela estabilização da membrana na interface líquido-tecido e, assim, protege o endotélio de ataque por fatores plasmáticos, como pelo sistema complemento [39].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pré-eclâmpsia como manifestação isolada ou sobreposta à hipertensão arterial crônica é a principal responsável pelas taxas de morbimortalidade materna e perinatal. No Brasil é considerado um problema de saúde pública. Esses dados evidenciam a importância de estudos relacionados à esse distúrbio da gravidez [2,9].

Vários estudos mostram a correlação de diversos fatores, tais como tabagismo, obesidade, exercício físico, infecções, etnia e histórico familiar, com o desenvolvimento da PE. Conhecê-los é de suma importância para prevenção dos riscos que podem surgir em uma gravidez.

Levando em consideração esses fatores, pode-se observar a importância de se manter hábitos saudáveis. Um dos principais fatores que afetam o desenvolvimento da PE é a obesidade. Manter o IMC adequado é importante para prevenir a PE e, aliado a prática de exercícios, diminui as chances de manifestação da doença. Além disso, evitar o fumo pode diminuir as complicações em gestações já estabelecidas. Adicionalmente, mantendo uma imunidade fortalecida, o risco de se obter uma infecção durante a gravidez é menor, assim, pode-se evitar o aumento de inflamação que agrava os quadros de PE.

Outro fator essencial é a hereditabilidade. A influência dos genes no desenvolvimento da PE é alta. Se há casos relatados de PE na família, principalmente em parentes de primeiro grau, o acompanhamento e adoção de estilo de vida saudável é determinante para diminuir as chances de ocorrer a PE.

A PE possui forte associação a variabilidade genética. Nesse sentido, os estudos dos polimorfismos em genes relacionados à PE é fundamental para se estabelecer estratégias terapêuticas. Atualmente, existem estratégias estabelecidas através da identificação de genes envolvidos com a PE, como a normalização dos níveis circulantes de VEGF que reduz a concentração plasmática de sFlt1 e consequentemente melhora a resposta vascular sistêmica. Também, o estudo de genes envolvidos na PE, tais como VEGF, IL-1, TNF- α , IFN- γ , eNOS, ácido úrico, RAS e apolipoproteína, permite descobrir os mecanismos envolvidos na fisiopatologia dessa doença que até hoje permanece mal compreendida.

Portanto, estudos relacionados com fatores de risco, assim como o estudo de genes relacionados à PE são fundamentais para a prevenção, o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas para cada distúrbio. Além disso, o conhecimento dos efeitos de fatores ambientais que afetam o gene responsável pela PE também ajudarão na compreensão e identificação de mulheres em risco.

REFERÊNCIAS

1. NHBPEP. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, Vol 1833, Pag. S1-S22.
2. Peraçoli, J. C.; Parpinelli, M. A. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. *Rev Brás Ginecol obstet*, 2005, Vol 27, Pag. 627-34.
3. Brown MA et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
4. Chambers, J. C. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA*, 2001, Vol 285, Pag. 1607-1612.
5. Meis, P. J. et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births: Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, Vol 178, Pag. 562-567.
6. Thakoordeen, S., Moodley, J., & Naicker, T. Candidate Gene, Genome-Wide Association and Bioinformatic Studies in Pre-eclampsia: a Review. *Current hypertension reports*, 2018, Vol 20, Pag 91. DOI:10.1007/s11906-018-0891-x.
7. Mutter, W. P.; Karumanchi, S. A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular Research*. 2007. DOI: 10.1016/j.mvr.2007.04.009.
8. Roberts, J. M. et al. National Heart Lung and Blood Institute Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy*, 2003, Vol 22, Pag. 109-27. DOI: 10.1081/PRG-120016792.
9. Oliveira, L. G. D., Karumanchi, A., & Sass, N. Pré-eclâmpسيا: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2010.
10. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27:71-8. DOI: [10.5830/CVJA-2016-009](https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-009).
11. Capriglione, S. et al. Preeclampsia and the challenge of early prediction: reality or utopia? State of art and critical review of literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, Pag. 1-10. DOI: 10.1080/14767058.2018.1495191.
12. Alma, L. J., De Groot, C. J. M., De Menezes, R. X., Hermes, W., Hordijk, P. L., & Kovačević, I. Endothelial dysfunction as a long-term effect of late onset hypertensive pregnancy disorders: High BMI is key. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2018, Vol 225, Pag. 62-69. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.003.
13. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, Vol 180, Pag. 499-506.
14. Vaka, V. R. et al. Role of Mitochondrial Dysfunction and Reactive Oxygen Species in Mediating Hypertension in the Reduced Uterine Perfusion Pressure Rat Model of Preeclampsia. *Hypertension*, 2018, Pag. 703-711. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11290.
15. Saito, S. et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1999, Vol 41, Pag. 297-306.
16. Amaral, W. T., & Peraçoli, J. C. Fatores de risco relacionados à pré-eclâmpسيا. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 2011, Pag. 161-168.
17. Kahhale, S., Francisco, R. P. V., & Zugaib, M. Pré-eclâmpسيا. *Revista de Medicina*, 2018, Vol 97, Pag. 226-234.
18. Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco Use During Pregnancy and Preeclampsia Risk Effects of Cigarette Smoking and Snuff. *Hypertension* 2010, Vol 55, Pag. 254-59.
19. Peres, L. A. et al. Influência do tabagismo no desenvolvimento de pré-eclâmpسيا. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2007, Vol 29, Pag. 240-244.
20. Jääskeläinen, T., Heinonen, S., Hämäläinen, E., Pulkki, K., Romppanen, J.; Laivuori, H. Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *International Journal of Obesity*, 2018. DOI: 10.1038/s41366-018-0217-8.

21. Dadelszen VP, Magee LA, Kraiden M. Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae are increased in early onset preeclampsia. *BJOG*, 2003, Vol 110, Pag.725–30.
22. Zafarmand MH, Sabour FA, Schouw SVD, Grobbee YT, De Leeuw DE, Bots PW. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy:the Prospect-EPIC Cohort Study. *Hypertens. Res*, 2008, Vol 31, Pag.1299-1305. DOI: 10.1291/hypres.31.1299.
23. Ward, K. Genética da pré-eclâmpسيا e aconselhamento da paciente que desenvolveu a doença. *Pré-Eclâmpسيا: Etiologia e Prática Clínica*, 2009.
24. Cavalli, R. D. C., Sandrim, V. C., Santos, J. E. T. D., & Duarte, G. Preeclampsia prediction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2009, Vol 31, Pag. 1-4.
25. Mütze, S., Rudnik-Schöneborn, S., Zerres, K., & Rath, W. Genes and the preeclampsia syndrome. *Journal of perinatal medicine*, 2008, Vol 36, Pag. 38-58. DOI: 10.1515/JPM.2008.004.
26. Chappell S, Morgan L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. *Clin Sci*, 2006, Vol 110, Pag. 443–58. DOI:101042/CS20050323.
27. Kasahara, Y. et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest*, 2000, Vol. 106, Pag. 1311-9.
28. Bdolah, Y. et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol*. 2004. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.031.
29. Shim, J. Y. et al. Vascular endothelial growth factor gene +936 C/T polymorphism is associated with preeclampsia in Korean women. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, Vol 197, Pag. 271-274. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.045.
30. Shahbazi, M. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms Are Associated With Acute Renal Allograft Rejection. *J Am Soc Nephrol*, 2002, Vol 13, Pag. 260-264.
31. Papazoglou, D. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pré-eclampsia. *Molecular Human Reproduction*, 2004, Vol 10, Pag. 321-324.
32. Southcombe, J. H., Redman, C. W. G., Sargent, I. L., & Granne, I. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clinical & Experimental Immunology*, 2015, Vol 181, Pag 480-490. DOI: 10.1111/cei.12608.
33. Silva, V. R. S., Soardi, F. C., Tanaka, S. C. S. V., da Silva-Grecco, R. L., Paschoini, M. C., & Balarin, M. A. S. Investigation of polymorphisms in pre-eclampsia related genes VEGF and IL1A. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2015, Vol 291, Pag. 1029-1035. DOI: 10.1007/s00404-014-3503-2.
34. Calleja-Agius J, Muttukrishna S, Jauniaux E. The role of tumor necrosis factor-receptors in pregnancy with normal and adverse outcome. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*, 2012, Vol 4, Pag 1–15.
35. Choi, Y. K., & Kwak-Kim, J. (2008). Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2008, Vol 60, Pag 91-110. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00602.x.
36. Kim, J. et al. Aspirin prevents TNF- α -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: Role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, Vol 104, Pag 185-198. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.010.
37. Matias M. L. et al. Endogenous and uric acid-induced activation of NLRP3 Inflammasome in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*, 2015, Vol 10, Pag. 1–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0129095.
38. Anton L, Brosnihan KB. Systemic and uteroplacental renin–angiotensin system in normal and pre-eclampsia pregnancies. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2008, Vol 2, Pag 349–62. DOI: [10.1177/1753944708094529](https://doi.org/10.1177/1753944708094529).
39. Oztas, E. et al. Oxidative stress markers in severe preeclampsia and preeclampsia-related perinatal morbidity—preliminary report. *Ginecologia polska*, 2016, Vol 87, Pag. 436-441. DOI: 10.5603/GP.2016.0022.