



Biomarcadores e pré-eclâmpsia: uma revisão integrativa

Biomarkers and preeclampsia: an integrative review

Biomarcadores y preeclampsia: una revisión integrativa

Aline Rodrigues Julião Iost¹, Matheus de Souza Moraes¹, Thaíssa de Lima Goulart¹, Cassandra Mendes Assunção e Silva¹, Victor Lucas Ferreira¹, Clara de Lima Silva Ottero¹, Hécio Serpa de Figueiredo Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever quais biomarcadores se relacionam com a pré-eclâmpsia grave ou não e quais as principais conclusões a seu respeito. **Métodos:** Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura. As bases de dados utilizadas foram: PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library (CL). Para a busca dos artigos nas plataformas foram utilizados os descritores “biochemical markers”, “prediction” e “pre-eclâmpsia”. **Resultados:** Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 23 artigos. Dentre os resultados, destacaram-se o fator de crescimento placentário (PIFG) e a tirosina quinase-1 solúvel semelhante a fms (sFlt-1), os quais são apontados como tendo uma promissora utilização no rastreamento e predição de casos de PE. **Considerações finais:** Acredita-se que o PIGF e a sFlt-1, e sua correlação (PIGF/sFlt-1), associem-se fidedignamente mais à estratificação para o risco de PE, bem como à previsão do parto.

Palavras-chave: Biomarcadores, Predição, Pré-eclâmpsia.

ABSTRACT

Objective: Describe which biomarkers are related to severe preeclampsia or not and what are the main conclusions about them. **Methods:** This is a study with a qualitative approach, through an integrative literature review. The databases used were: PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library (CL). To search for articles on the platforms, the descriptors “biochemical markers”, “prediction” and “pre-eclâmpsia” were used. **Results:** After applying inclusion and exclusion criteria, 23 articles were selected. Among the results, placental growth factor (PIFG) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) were highlighted, which are indicated as having a promising use in the screening and prediction of PE cases. **Final considerations:** PIGF and sFlt-1, and their correlation (PIGF/sFlt-1), are believed to be more reliably associated with risk stratification of PE as well as predicting delivery.

Key words: Biomarkers, Prediction, Pre-eclâmpsia.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Describir qué biomarcadores se relacionan o no con la preeclampsia severa y cuáles son las principales conclusiones sobre los mismos. **Métodos:** Se trata de un estudio con abordaje cualitativo, a través de una revisión integrativa de la literatura. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library (CL). Para la búsqueda de artículos en las plataformas se utilizaron los descriptores “marcadores bioquímicos”, “predicción” y “preeclampsia”. **Resultados:** Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 23 artículos. Entre los resultados, se destacaron el factor de crecimiento placentario (PIFG) y la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1), que se indica que tienen un uso prometedor en la detección y predicción de casos de EP. **Consideraciones finales:** Se cree que PIGF y sFlt-1, y su correlación (PIGF/sFlt-1), se asocian de forma más fiable con la estratificación del riesgo de PE, así como con la predicción del parto.

Palabras clave: Biomarcadores, Predicción, Preeclampsia.

INTRODUÇÃO

A Pré-Eclâmpsia (PE) é uma complicação da gestação compreendida como uma disfunção materno-placentária responsável por uma grande porcentagem de morbimortalidade materna e fetal, contribuindo para as taxas de prematuridade e doenças cardiovasculares, da mãe, a longo prazo (PHIPPS EA, et al., 2019). Dados publicados pela Secretaria do Estado da Saúde de Santa Catarina afirmam que 76 mil mães e 500 mil bebês perdem suas vidas todos os anos como decorrência da PE e, no Brasil, essa doença atinge prevalência entre 5 a 7% entre as gestantes (BRASIL, 2019).

O diagnóstico definitivo de PE só pode ocorrer após a 20ª de gestação, sendo definida pela presença de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg, com duas medições em intervalos de pelo menos quatro horas, acompanhada de pelo menos um de outros três critérios: 1) proteinúria, 2) disfunção orgânica materna (lesão renal, hepática ou cerebral) ou 3) disfunção uteroplacentária (POON LC, et al., 2019).

O uso do doppler das artérias uterinas virou rotina na triagem para PE, uma vez que a medição do fluxo sanguíneo uteroplacentário é capaz de identificar disfunção vascular e prever risco para essa complicação; no entanto, a acurácia preditiva do doppler continua variável, tornando questionável sua utilização (KARUMANCHI SA e GRANGER JP, 2016). Com isso, a descoberta de proteínas antiangiogênicas possibilitou novos meios diagnósticos, terapêuticos e triagens que poderiam facilitar o manejo da PE (PHIPPS EA, et al., 2019).

Os biomarcadores podem 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 SA e GRANGER JP, 2016).

Sendo assim, o objetivo desta revisão foi descrever quais biomarcadores se relacionam com a pré-eclâmpsia e quais as principais conclusões a seu respeito.

MÉTODOS

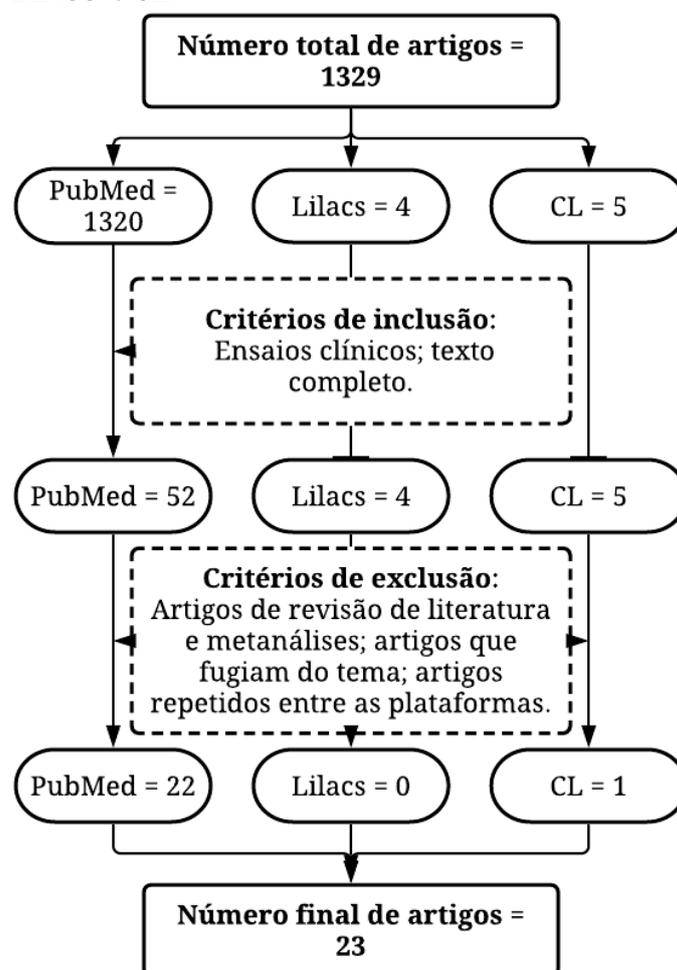
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library (CL). Os descriptores escolhidos, intermediados pelo operador booleano “AND”, para a busca dos artigos nas plataformas foram “biochemical markers”, “prediction” e “pre-eclampsia”, sendo possível encontra-los nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Neste estudo, foram incluídos somente ensaios clínicos (randomizados ou não), sem recorte de tempo. Artigos que tangenciavam o tema, artigos nos quais os descritores não mantinham relação, artigos do tipo revisão de literatura e metanálises, e artigos duplicados entre as plataformas foram excluídos.

RESULTADOS

Com a busca pelos descritores, foram encontrados 1329 artigos: 1320 no PubMed, 4 no LILACS e 5 na CL. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 23 artigos, sendo 22 do PubMed e 1 da CL, como demonstrado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, LILACS e CL.



Fonte: lost ARJ, et al., 2022.

Todos os artigos analisados são ensaios clínicos. Dentre esses, 13 analisavam o PIGF como biomarcador; 12, o sFlt-1; 3, a sEng; 3, a PAPP-A; 2, o β -hCG; 2, a PCR; 1, a corina solúvel e NT-proBNP; 1, o PDW; e 1 artigo analisava outros biomarcadores como a PSG-9, PAI-1, inibina A e CA-125, como organizado no **Quadro 1**.

Em todos os estudos envolvendo o PIGF e o sFlt-1, os resultados apontam utilização promissora desses marcadores sorológicos no rastreamento e predição de casos de PE. Ambos foram capazes de relacionarem suas titulações séricas a evolução de gestantes para quadros de PE. Ainda que significantes, os resultados não justificam a implementação desses marcadores na rotina pré-natal; além disso, seu uso isolado não tem valor diagnóstico ou prognóstico e não está associado à redução da mortalidade materna.

Outros biomarcadores, como o PDW, CA-125, PSG-9 e NT-proBNP mostraram resultados interessantes, também demonstrando grau de relação com casos de evolução para pré-eclâmpsia, contudo ainda necessitando de novos estudos confirmatórios. Por outro lado, biomarcadores como corina solúvel, sEng e β -hCG tiveram pouca ou nenhuma relação apontada como parte da evolução dessas pacientes.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, amostra, biomarcador e suas principais conclusões.

N	Autor, ano	Amostra	Biomarcador(es)	Principais Conclusões
1	HAYES-RYAN D, et al., 2021.	2219	PIGF.	Seu uso não resultou na redução da mortalidade materna.
2	PERRY H, et al., 2020.	302	Razão sFlt-1 / PIGF	Capacidade de prever efeitos adversos da PE que levam ao parto em uma semana.
3	CERDEIRA AS, et al., 2019.	370	Razão sFlt-1 / PIGF	A relação maior > 38 indica alta chance de desenvolver PE em 7 dias. Também se associa a altas taxas de hospitalização.
4	KUMARI M, et al., 2019.	149	Corina solúvel e NT-proBNP.	O NT-proBNP pode ter algum valor preditivo para PE. A corina solúvel não apresentou resultados estatisticamente significativos.
5	MURTONIEMI K, et al., 2018.	257	PIGF.	Baixa concentração sérica de PIGF foi associada a PE precoce e grave.
6	DELIĆ R, et al., 2014.	69	PIGF, sFlt-1 e uratos.	A associação desses marcadores foi capaz de ajudar significativamente na identificação de casos de PE.
7	MEIRI H, et al., 2014.	820	PP13.	Níveis séricos baixos de PP13 se demonstrou como marcador de PE para nulíparas jovens.
8	SCHOOFS K, et al., 2014.	150	Razão sFlt-1 / PIGF	A razão pode ser capaz de identificar evoluções para PE.
9	SHU C, et al., 2014.	166	PAI-1, PAPP-A e sFlt-1.	Essas proteínas podem se relacionar ao parto pré-temo e ao agravamento da PE.
10	YANG SW, et al., 2014.	935	PDW	O PDW se relaciona com a PAM e, portanto, é um marcador promissor para PE grave.
11	BLANKLEY RT, et al., 2013.	3182	PBP e PSG-9.	A PSG-9 se mostrou promissora na predição de PE.
12	BOUCOIRAN I, et al., 2013.	772	PIGF, inibina A e sFlt-1.	PIGF se demonstrou um bom preditor de PE, mas não o suficiente para ser usado isoladamente.
13	KASHANIAN M, et al., 2013.	394	PCR-us.	Nível sérico de PCR-us ≥ 4 mg/L foi estatisticamente significativo na predição de pré-eclâmpsia.
14	MYATT L, et al., 2013.	626	PIGF, sFlt-1 e sEng.	A mudança de concentração entre o primeiro e segundo trimestre desses marcadores tem capacidade de prever PE.
15	MYERS JE, et al., 2013.	3529	PIGF, sFlt-1 e sEng.	Apesar do aumento da sensibilidade na identificação de possíveis casos de PE, não há dados que justifiquem sua utilização como triagem de rotina.
16	FARINA A, et al., 2011.	554	β -hCG e PAPP-A.	A associação de história materna e PAPP-A se mostrou o modelo bioquímico mais eficaz.
17	OZAT M, et al., 2011.	242	CA-125	É capaz de refletir o processo inflamatório da PE, sendo um marcador promissor para rastreamento.
18	YOUSSEF A, et al., 2011.	528	PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectina, NGAL.	Triagens incluindo PIGF, sFlt-1 e NGAL poderiam identificar até 77% dos casos de PE.
19	GAMMILL HS, et al., 2010.	255	PCR	Não há evidência na associação dessa proteína com recorrência da PE.
20	DE VIVO A, et al., 2008.	104	Endoglin, sFlt-1 e PIGF.	A relação sFlt-1:PIGF demonstrou melhor perfil diagnóstico.
21	SIBAI BM, et al., 2008.	704	PIGF, inibina A e sFlt-1.	Níveis circulantes de inibina A e fatores angiogênicos foram capazes de prever PE em gestantes com menos de 37 semanas.
22	MOORE SIMAS TA, et al., 2007.	94	Razão sFlt-1 / PIGF	A alteração precoce desses marcadores pode ser preditiva de PE.
23	STAMILIO DM, et al., 2000.	1998	β -hCG e α -FP.	Os biomarcadores aqui estudados não acrescentaram valor preditivo associados à história clínica das pacientes.

Fonte: lost ARJ, et al., 2022.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a fisiopatologia da pré-eclâmpsia envolve fatores anti e pró-angiogênese. Nesta revisão, o PIGF e o sFlt-1 demonstraram resultados promissores no que diz respeito ao prognóstico de pacientes com PE. Como evidenciado por Zeisler H, et al. (2016), em seu estudo envolvendo quinhentas mulheres, a elaboração de um ponto de corte que estuda os valores séricos do PIGF e do sFlt-1, bem como a relação entre esses marcadores (PIGF/sFlt-1) foi capaz de prever a ausência de PE em semanas subsequentes. Sendo assim, a associação entre esses marcadores somados à história clínica dessas pacientes resultou em um confiável Valor Preditivo Negativo (VPN).

Além disso, como demonstrou Rana S, et al. (2012), em sua análise com seiscentas e dezesseis gestantes, a razão PIGF/sFlt-1 > 85 ($p = 0,001$) teve a capacidade de prever a necessidade de parto em duas semanas para gestações < 34 semanas. Ainda assim, a necessidade de estudos robustos é necessária para validar esses achados, o que impede que a inserção da pesquisa desses biomarcadores na rotina de acompanhamento de pacientes de alto risco.

Para Perry H, et al. (2020), a relação entre esses biomarcadores é capaz de prever partos que, devido à desfechos da PE, acontecem em uma a duas semanas. Contudo, há ênfase em dizer que a utilidade dessas substâncias é afetada em idades gestacionais maiores do que 35 semanas, afetando em sua acuraria. A sensibilidade e VPN da relação PIGF/sFlt-1 podem alcançar 100% como demonstrado por Cerdeira AS, et al. (2019), acrescentando aos dados coletados por meio da história clínica das pacientes. Além disso, para o autor, o teste com esses marcadores pode antecipar a necessidade de hospitalização em 24h.

O estudo conduzido por Schoofs K, et al. (2014) encontrou níveis séricos de marcadores angiogênicos (PIGF e sFlt-1), bem como sua proporção, em gestantes cujo feto sofria com crescimento intrauterino restrito (CIUR). Sendo assim, a coexistência desses fatores e da PE esteve relacionada, nesse estudo, com desfechos negativos da gestação. Também, Moore Simas TA, et al. (2007) relacionou a medição por ensaio imunoenzimático à capacidade de identificar o surgimento de PE precoce, entre 22 e 26 semanas, e prever seu surgimento antes das 34 semanas quando elevações surgem em torno de 31 semanas.

Apesar disso, Hayes-Ryan D, et al. (2021) o uso isolado do PIGF não resulta em benefícios sobre morbidade materna e neonatal, não sustentando sua utilização como triagem ou acompanhamento. Em contrapartida, Murtoniemi K, et al. (2018) descobriu que baixas dosagens de PIGF se associaram ao desenvolvimento de PE com início precoce e maior gravidade, bem como a associação do aumento da fração b-HCG nos casos de PE grave, o que não dialoga com os achados de Farina A, et al., (2011), haja vista que, no último, a junção de fatores de risco à medição da proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) desempenhou maior eficácia preditiva.

Quando incluídos em uma análise experimental de mulheres grávidas, o PIGF, a sFlt-1 e os uratos foram úteis na classificação correta de 85% das participantes, sugerindo forte valor prognóstico (DELÍC R, et al., 2014). Ademais, Myatt L, et al. (2013) ressalta a importância da coleta clínica (anamnese) das pacientes, uma vez que a junção de um painel composto por biomarcadores apontados como protagonistas na fisiopatologia da PE e a história clínica das pacientes resultou em mais resultados positivos para o acompanhamento dentro do primeiro e segundo trimestre da gestação.

Analogamente, o fator de crescimento placentário em gestações múltiplas apresentou maiores níveis circulantes e sensibilidade próxima a 60%, decorrente de alterações placentárias maiores em mulheres com predição para PE que apresentação dois ou mais fetos vivos (BOUCOIRAN I, et al., 2013). Ainda que resultados promissores coloquem holofotes sobre esses marcadores sorológicos, Myers JE, et al. (2013) salienta que, estatisticamente, os resultados e os custos ainda não sustentam o cenário de implementação de sua utilização como exames de triagem padrão para mulheres grávidas, mas assume que há melhora na identificação dos casos de PE em seu ensaio clínico, sobretudo em nulíparas.

Reforçando os achados desta revisão, De Vivo A, et al. (2008) afirma que, ao se utilizar a relação sFlt-1/PIGF pode-se atingir um VPP de 88,5%. O estudo de duas amostras sanguíneas de gestante, entre 24-28 semanas e imediatamente na internação hospitalar, não foi capaz de encontrar diferenças entre as aquelas

com PE precoce ou tardia, mas notabilizou que a quantificação de endoglobulina e a relação entre os fatores angiogênicos da placenta estavam aumentados nessas pacientes. A acurácia, sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo ultrapassaram os 80%.

Seguindo por uma linha alternativa, outros marcadores, como o PDW, CA-125, PSG-9 e NT-proBNP se associaram menos fidedignamente com os desfechos causados pela PE, contudo estudos adicionais são necessários para esclarecer melhor essa relação. O estudo conduzido por Dundar O, et al. (2008), constatou que o volume plaquetário médio em mulheres com PE, já na 24ª semana, foi significativamente maior do que em mulheres normotensas. Dessa forma, o índice anisocitose plaquetária (PDW) pode sofrer modificações e se tornar um marcador de ativação plaquetária, envolvido na fisiopatologia pró-trombótica e na evolução para síndrome HELLP da PE (YANG SW, et al., 2014).

Em adição aos achados de PE, Shu C, et al. (2014) reafirma a posição especial da sFlt-1 como auspicioso biomarcador, mas acrescenta com seu estudo de 166 fragmentos de tecidos placentários, de gestante acometidas pela doença, que proteínas como o inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e PAPP A podem se correlacionar com bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), o que seria uma das consequências diretas do acometimento vascular da placenta.

A amostra de 242 gestantes do ensaio clínico conduzido por Ozat M, et al. (2011) manifestou o vínculo do CA-125 nas respostas inflamatórias orgânicas, correspondendo com a resposta inflamatória sistêmica e vascular desencadeada ao decorrer do desenvolvimento fisiopatológico da PE. Ainda, seu baixo custo e acesso ampliado seriam vantagens. Seguindo esse pensamento, o fragmento amino-terminal (NT-proBNP) derivado do pró-hormônio peptídeo natriurético tipo B (BNP), comumente usado na cardiologia, teve sua curva ROC apontando bom valor preditivo na previsão de PE, porém com escassos estudos em larga escala.

A Proteína C Reativa (PCR) é uma proteína produzida na fase aguda de processos inflamatórios, sendo um útil marcador para o acompanhamento da evolução dessa inflamação e tendo sua posição questionada dentro do desenvolvimento sistêmico da PE (GAMMILL HS, et al., 2010). Para Kashanian M, et al. (2013), o uso do ponto de corte ≥ 4 mg/L de PCR-us foi suficiente para permitir que se previsse o aparecimento ou agravamento da PE em mulheres predispostas, podendo ser utilizado desde o primeiro trimestre para um rastreamento mais seguro e que permita desenhar uma curva de evolução.

Dentre os inúmeros “candidatos” a biomarcadores, outro destaque foi um grupo de glicoproteínas, das quais a PSG-9 compõe. Uma análise com plasma e tecido placentário de mulheres com gestações < 34 semanas interrompidas por desregulações da PE evidenciou a presença da PSG-9 em ambos os locais. Observou-se, em complemento, que titulações séricas estavam presentes antes do início clínico da doença e eram impulsionadas pela inflamação placentária deficiente em trofoblastos (BLANKLEY RT, et al., 2013).

Ainda sobre proteínas placentárias, Meiri H, et al. (2014) estudou a associação entre o nível da proteína placentária 13 (PP13) somada a fatores de risco como ferramenta de triagem para a PE. Constatou-se que as pacientes que desenvolveram PE tinham 0,6 MoM a menos em comparação com as pacientes que não desenvolveram a doença. Além disso, foi observado que a união dessa informação à correta dosagem de aspirina (ácido acetilsalicílico) foi suficiente para prevenir os desfechos graves da doença hipertensiva específica da gestação (PE). Dentro disso, a PP13 parece superior aos fatores de risco em predição, sobretudo idade e história gestacional prévia.

Paralelamente, a Inibina-A, um hormônio que sinaliza atividade folicular, encontrou-se elevado em gestações < 37 semanas. De maneira mais específica, o estudo do plasma dessas pacientes expôs que há uma possível relação de aumento circulante desse hormônio entre 12 e 19 semanas de gestação e o aparecimento da PE antes de 27 semanas. Ainda, foi manifestado que a PE com surgimento posterior a 37 semanas (tardia) não teria, até o momento, alguma conexão com essa substância. Todavia, mesmo com sua especificidade beirando os 75%, sua sensibilidade não ultrapassaria os 52% (SIBAI BM, et al., 2008).

Para Youssef A, et al. (2011), é inquestionável o papel da ultrassonografia com doppler de artérias uterinas no segundo trimestre da gestação a fim de identificar a persistência da incisura protodiastólica e alertar à necessidade de acompanhamento rigoroso. Não obstante, uma combinação entre o fator de crescimento

placentário, a tirosina quinase 1 semelhante a fms solúvel e a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) pode ser capaz de identificar até 77% dos casos de PE. Novos estudos são necessários.

Em sua análise sobre o β -HCG, Stamilio DM, et al. (2000), concluiu que, bem como a corina solúvel e a sEng, não há relação entre esse marcador e a evolução da PE. Todavia, esses resultados ainda são bastante controversos, uma vez que o estudo de Muller F, et al. (1996), por meio de diferentes pontos de cortes, conseguiu associar os valores elevados do β -HCG no segundo trimestre com PE grave. Haja vista essas discrepâncias, são necessários controles sobre viés de seleção, perfil de populações estudadas e fatores de confusão com estudos anteriores, que podem afetar os resultados envolvendo esses marcadores e esclarecendo se há contato com a realidade entre os resultados encontrados e a possibilidade de utilização desses marcadores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medição do PIGF e da sFlt-1 associou-se à estratificação para o risco de PE, bem como à previsão do parto, colocando-se como uma ferramenta promissora para o acompanhamento de pacientes com risco de desenvolvimento e para as já acometidas pela PE. A idade gestacional, a história pessoal e clínica e fatores intrínsecos, como a idade, são pontos-chave para a avaliação conjunta aos biomarcadores. O uso isolado de exames de triagem não é recomendado, uma vez que a clínica, exame físico e anamnese são fundamentais na prática médica relacionada à correta tomada de decisões diante do paciente como pessoa.

Uma exposição de biomarcadores atualmente estudados pode ser montada com os estudos aqui unidos, porém significância estatística deve ser levada em consideração. Marcadores como PDW, CA-125, NGAL e NT-proBNP não somaram dados suficientes para justificar seu papel como elegíveis para prática clínica, o que não exclui a possibilidade e necessidade de novos estudos. Com baixo custo e amplo acesso, o β -HCG aparece, com evidências ainda duvidosas, como prenunciador de PE grave.

Biomarcadores mais específicos como PP13, PSG-9 e Inibina A têm resultados primários promissores, pedindo atenção para seu potencial valor prognóstico. No entanto, a dificuldade em acesso à laboratórios que sejam aptos a suas dosagens seguindo protocolos de segurança em qualidade é um óbice a ser enfrentado, sobretudo em países com escassez de investimentos científicos e em políticas públicas que assegurem o acesso à saúde, como o Brasil.

Os resultados reunidos não desvalorizam a importância de novas pesquisas sobre qualquer marcador, mas apontam para um cenário onde informações científicas são verossímeis. Além do mais, se faz importante uma avaliação de sua utilização por protocolos que respeitem o Sistema Único de Saúde (SUS) e garantam o acesso à dignidade em saúde.

REFERÊNCIAS

1. BLANKLEY RT, et al. A label-free selected reaction monitoring workflow identifies a subset of pregnancy specific glycoproteins as potential predictive markers of early-onset pre-eclampsia. *Mol Cell Proteomics*, 2013; 12(11): 3148-59.
2. BOUCOIRAN I, et al. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol.*, 2013; 30(7): 607-12.
3. BRASIL. Secretária do Estado da Saúde, Governo de Santa Catarina. A pré-eclâmpsia afeta até 7% das brasileiras. 2019. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/noticias-geral/todas-as-noticias/1641-noticias-2019/10661-a-pre-eclampsia-afeta-ate-7-das-brasileiras#:~:text=Quase%2076%20mil%20m%C3%A3es%20e,e%207%25%20das%20gr%C3%A1vidas%20brasileiras.> Acessado em: 13 de jan de 2022.
4. CERDEIRA AS, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*, 2019; 74(4): 983-990.
5. DE VIVO A, et al. Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2008; 87(8): 837-42.
6. DELIĆ R, et al. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2014; 27(4): 388-92.

7. DUNDAR O, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of preeclampsia. *Prenat Diagn.*, 2008; 28: 1052–6.
8. FARINA A, et al. Prospective evaluation of ultrasound and biochemical-based multivariable models for the prediction of late pre-eclampsia. *Prenat Diagn.*, 2011; 31(12): 1147-52.
9. GAMMILL HS, et al. Does C-reactive protein predict recurrent preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*, 2010; 29(4): 399-409.
10. HAYES-RYAN D, et al. Placental growth factor in assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a stepped wedge cluster randomised control trial (PARROT Ireland). *BMJ*, 2021; 374: 1857.
11. KARUMANCHI SA, GRANGER JP. Preeclampsia and Pregnancy-Related Hypertensive Disorders. *Hypertension*, 2016; 67(2): 238-42.
12. KASHANIAN M, et al. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2013; 39(12): 1549-54.
13. KUMARI M, et al. Circulating NT-proBNP but not soluble corin levels were associated with preeclampsia in pregnancy-associated hypertension. *Clin Biochem.*, 2019; 67: 12-15.
14. MEIRI H, et al. Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin. *J Perinat Med.*, 2014; 42(5): 591-601.
15. MOORE SIMAS TA, et al. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol.*, 2007; 197(3): 244-8.
16. MULLER F, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*, 1996; 175: 37-40.
17. MURTONIEMI K, et al. Prediction of pre-eclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. *BMC Pregnancy Childbirth.*, 2018; 18(1): 279.
18. MYATT L, et al. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population?. *BJOG*, 2013; 120(10): 1183-91.
19. MYERS JE, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG*, 2013; 120(10): 1215-23.
20. OZAT M, et al. Serum concentrations of CA-125 in normal and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.*, 2011; 284(3): 607-12.
21. PERRY H, et al. Angiogenic Marker Prognostic Models in Pregnant Women With Hypertension. *Hypertension*, 2020; 75(3): 755-761.
22. PHIPPS EA, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-289.
23. POON LC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2019; 145: 1-33.
24. RANA S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*, 2012; 125(7): 911-9.
25. SCHOOF K, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PIGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.*, 2014; 42(1): 61-8.
26. SHU C, et al. Protein profiling of preeclampsia placental tissues. *PLoS One*, 2014; 9(11): 112.
27. SIBAI BM, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.*, 2008; 199(3): 268.
28. STAMILIO DM, et al. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.*, 2000; 182(3): 589-94.
29. YANG SW, et al. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2014; 175: 107-11.
30. YOUSSEF A, et al. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (> 34 weeks) pre-eclampsia. *Prenat Diagn.*, 2011; 31(12): 1141-6.
31. ZEISLER H, et al. Predictive value of the sFlt-1: PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.*, 2016; 374: 13–22.