Revista Brasileira de Atualizações em Ciência e Saúde

https://doi.org/10.56161/reac.v2i1.58

DESENVOLVIMENTO PLACENTÁRIO E PRÉ-ECLÂMPSIA: REVISÃO INTEGRATIVA DE EVIDÊNCIAS EMBRIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS E CLÍNICAS

PLACENTAL DEVELOPMENT AND PREECLAMPSIA: AN INTEGRATIVE REVIEW OF EMBRYOLOGICAL, HISTOPATHOLOGICAL, AND CLINICAL EVIDENCE

DESARROLLO PLACENTARIO Y PREECLAMPSIA: REVISIÓN INTEGRATIVA DE EVIDENCIAS EMBRIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS

Sérgio José de Souza Neves Júnior
Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre, Brasil
Orcid ID do autor: https://orcid.org/0009-0002-5001-1368

Thawany Jhullary Araújo de Lima
Universidad Privada Domingo Savio (UPDS), Cobija, Pando, Bolivia
Orcid ID do autor: https://orcid.org/0009-0008-6275-738X

***Autor correspondente:**

Sérgio José de Souza Neves Júnior
sergio-neves@outlook.com

RESUMO
A pré-eclâmpsia é uma síndrome gestacional multissistêmica, heterogênea e multifatorial, na qual a disfunção placentária desempenha papel central, especialmente nas formas de início precoce. Este estudo teve como objetivo analisar e sintetizar as evidências científicas sobre o desenvolvimento placentário e sua relação com a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, com ênfase nos mecanismos embriológicos, histopatológicos, moleculares e clínicos. Realizou-se uma revisão integrativa, de caráter descritivo e analítico, nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e BVS/LILACS, incluindo estudos originais, revisões sistemáticas, metanálises, consensos e diretrizes publicados em português, inglês ou espanhol. Os achados indicaram que alterações na decidualização, na invasão do trofoblasto extraviloso e no remodelamento das artérias espiraladas podem comprometer a circulação uteroplacentária, favorecendo perfusão reduzida ou instável, hipóxia-reoxigenação, estresse oxidativo, inflamação e desequilíbrio angiogênico. Entre as principais alterações histopatológicas destacaram-se má perfusão vascular materna, infartos placentários, aterose aguda, hipoplasia vilosa distal e maturação vilosa acelerada. Os biomarcadores PlGF, sFlt-1 e a razão sFlt-1/PlGF

apresentaram maior consistência clínica, sobretudo como ferramentas complementares na avaliação de gestantes com suspeita de pré-eclâmpsia. Conclui-se que a doença resulta da interação entre fatores placentários e maternos, com mecanismos variáveis entre os fenótipos, reforçando a necessidade de avaliação integrada, diagnóstico oportuno, estratificação de risco e acompanhamento materno-fetal individualizado.

PALAVRAS-CHAVE: Pré-Eclâmpsia; Placenta; Insuficiência Placentária; Biomarcadores; Trofoblastos.

ABSTRACT

Preeclampsia is a multisystem, heterogeneous, and multifactorial gestational syndrome in which placental dysfunction plays a central role, particularly in early-onset forms. This study aimed to analyze and synthesize scientific evidence on placental development and its relationship with the pathophysiology of preeclampsia, emphasizing embryological, histopathological, molecular, and clinical mechanisms. A descriptive and analytical integrative review was conducted using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, and BVS/LILACS databases. Original studies, systematic reviews, meta-analyses, consensus statements, and clinical guidelines published in Portuguese, English, or Spanish were included. The findings indicated that abnormalities in decidualization, extravillous trophoblast invasion, and spiral artery remodeling may compromise uteroplacental circulation, leading to reduced or unstable perfusion, hypoxia-reoxygenation, oxidative stress, inflammation, and angiogenic imbalance. The main histopathological findings included maternal vascular malperfusion, placental infarction, acute atherosis, distal villous hypoplasia, and accelerated villous maturation. PlGF, sFlt-1, and the sFlt-1/PlGF ratio showed the most consistent clinical evidence, particularly as complementary tools in the assessment of pregnant women with suspected preeclampsia. It is concluded that the disease results from the interaction between placental and maternal factors, with mechanisms varying across phenotypes, reinforcing the need for integrated assessment, timely diagnosis, risk stratification, and individualized maternal-fetal monitoring.

KEYWORDS: Pre-Eclampsia; Placenta; Placental Insufficiency; Biomarkers; Trophoblasts.

RESUMEN

La preeclampsia es un síndrome gestacional multisistémico, heterogéneo y multifactorial, en el cual la disfunción placentaria desempeña un papel central, especialmente en las formas de inicio precoz. Este estudio tuvo como objetivo analizar y sintetizar las evidencias científicas sobre el desarrollo placentario y su relación con la fisiopatología de la preeclampsia, con énfasis en los mecanismos embriológicos, histopatológicos, moleculares y clínicos. Se realizó una revisión integrativa, de carácter descriptivo y analítico, en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO y BVS/LILACS. Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, documentos de consenso y guías clínicas publicados en portugués, inglés o español. Los hallazgos indicaron que las alteraciones en la decidualización, la invasión del trofoblasto extravelloso y la remodelación de las arterias espirales pueden comprometer la circulación uteroplacentaria, favoreciendo una perfusión reducida o inestable, episodios de hipoxia-reoxigenación, estrés oxidativo, inflamación y desequilibrio angiogénico. Entre los principales hallazgos histopatológicos se destacaron la malperfusión vascular materna, los infartos placentarios, la aterosis aguda, la hipoplasia vellosa distal y la maduración vellosa acelerada. Los biomarcadores PlGF, sFlt-1 y la relación sFlt-1/PlGF presentaron las evidencias

clínicas más consistentes, especialmente como herramientas complementarias en la evaluación de gestantes con sospecha de preeclampsia. Se concluye que la enfermedad resulta de la interacción entre factores placentarios y maternos, con mecanismos variables entre los distintos fenotipos, lo que refuerza la necesidad de una evaluación integrada, diagnóstico oportuno, estratificación del riesgo y seguimiento materno-fetal individualizado.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia; Placenta; Insuficiencia Placentaria; Biomarcadores; Trofoblastos.

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia constitui uma síndrome hipertensiva multissistêmica da gestação, geralmente identificada após a vigésima semana, caracterizada pelo surgimento de hipertensão arterial associada à proteinúria, à disfunção de órgãos maternos ou ao comprometimento uteroplacentário. Apesar dos avanços na assistência pré-natal, permanece como relevante problema de saúde pública, afetando aproximadamente 3% a 8% das mulheres que dão à luz no mundo e contribuindo significativamente para a morbimortalidade materna e perinatal. Em 2023, os distúrbios hipertensivos da gestação estiveram relacionados a cerca de 16% das mortes maternas globais, demonstrando a necessidade de aprimorar sua prevenção, identificação precoce e manejo clínico (World Health Organization [WHO], 2025).

Embora suas manifestações clínicas mais reconhecidas sejam a hipertensão arterial e a proteinúria, a pré-eclâmpsia apresenta diferentes fenótipos e pode comprometer os sistemas renal, hepático, hematológico, neurológico e cardiovascular, além de provocar restrição do crescimento fetal, prematuridade e descolamento prematuro da placenta. Essa diversidade clínica evidencia que a doença não pode ser compreendida apenas como um distúrbio hipertensivo isolado, mas como uma síndrome resultante da interação entre fatores placentários, maternos e fetais (Chappell et al., 2021; Magee et al., 2022).

A placenta ocupa posição central na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Em uma gestação fisiológica, a invasão do trofoblasto extraviloso e o remodelamento das artérias espiraladas transformam esses vasos em estruturas de maior calibre e menor resistência, assegurando fluxo sanguíneo adequado ao espaço interviloso. Quando esses processos ocorrem de forma insuficiente, sobretudo nas formas precoces da doença, podem surgir hipoperfusão uteroplacentária, estresse oxidativo e lesão do sinciciotrofoblasto, com liberação de mediadores inflamatórios e antiangiogênicos na circulação materna. Esses eventos favorecem disfunção endotelial sistêmica e contribuem para as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia (Chappell et al., 2021; Redman & Staff, 2015).

O conhecimento sobre esses mecanismos evoluiu do modelo clássico em dois estágios — placentação inadequada seguida de resposta sistêmica materna — para uma compreensão mais integrada e multifatorial. Evidências contemporâneas indicam que alterações angiogênicas, imunológicas, inflamatórias, metabólicas, genéticas e epigenéticas podem atuar de maneira distinta conforme o período de início e o fenótipo da doença. Nesse contexto, achados histopatológicos, como má perfusão vascular materna, infartos placentários, aterose aguda e alterações da maturação vilosa, contribuem para relacionar as anormalidades estruturais da placenta aos desfechos clínicos maternos e fetais.

Paralelamente, a identificação de biomarcadores relacionados à disfunção placentária ampliou as possibilidades de rastreamento e avaliação de gestantes com suspeita de pré-eclâmpsia. Entre os marcadores mais estudados destacam-se o fator de crescimento placentário — placental growth factor (PlGF) — e a tirosina-quinase 1 semelhante a fms solúvel — soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). O aumento da razão sFlt-1/PlGF expressa o desequilíbrio entre fatores antiangiogênicos e pró-angiogênicos e pode contribuir para o diagnóstico, a avaliação prognóstica e a estratificação de risco, desde que interpretado em conjunto com os achados clínicos e obstétricos (Burwick & Rodriguez, 2024; Tomkiewicz & Darmochwał-Kolarz, 2024).

Apesar desses avanços, as evidências sobre a pré-eclâmpsia permanecem distribuídas entre estudos embriológicos, histopatológicos, moleculares e clínicos, dificultando uma compreensão integrada da progressão entre as alterações iniciais da placentação e as repercussões sistêmicas da doença. A heterogeneidade dos fenótipos clínicos e a inexistência de um marcador isolado aplicável a todas as gestantes também demonstram a necessidade de sínteses que articulem os diferentes níveis de evidência e identifiquem lacunas relevantes para a pesquisa e para a prática assistencial.

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo analisar e sintetizar as evidências científicas sobre o desenvolvimento placentário e sua relação com a fisiopatologia da pré-eclâmpsia, com ênfase nas alterações da implantação e da invasão trofoblástica, no remodelamento das artérias espiraladas, nos achados histopatológicos e moleculares, nos biomarcadores de disfunção placentária e nas repercussões maternas e fetais. Busca-se, assim, contribuir para uma compreensão integrada da doença e para o aprimoramento das estratégias de diagnóstico precoce, estratificação de risco e acompanhamento clínico

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca do desenvolvimento placentário e sua relação com a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. A opção por esse delineamento metodológico fundamenta-se na capacidade da revisão integrativa de reunir resultados provenientes de diferentes abordagens de pesquisa, incluindo estudos experimentais, observacionais, histopatológicos, translacionais, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas, proporcionando uma compreensão abrangente dos mecanismos embriológicos, moleculares, imunológicos e clínicos envolvidos na doença.

A condução da revisão seguiu as etapas metodológicas propostas por Whittemore e Knafl (2005), compreendendo a definição do problema de pesquisa, a elaboração da estratégia de busca, a seleção dos estudos, a extração e organização dos dados, a avaliação crítica das evidências e a síntese integrativa dos resultados. A descrição dessas etapas encontra-se sistematizada no Quadro 1, elaborado para apresentar de forma objetiva o percurso metodológico adotado nesta pesquisa.

Quadro 1 – Etapas metodológicas da revisão integrativa

Etapa	Descrição
Definição do tema	Desenvolvimento placentário e fisiopatologia da pré-eclâmpsia.
Questão norteadora	Quais evidências científicas relacionam o desenvolvimento placentário à fisiopatologia da pré-eclâmpsia?
Bases de dados	PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).
Estratégia de busca	Combinação de descritores MeSH e DeCS relacionados à pré-eclâmpsia, placenta, placentação, trofoblasto e biomarcadores, utilizando os operadores booleanos AND e OR.
Critérios de inclusão	Artigos originais, revisões sistemáticas e diretrizes publicados em português, inglês ou espanhol, com texto completo e relacionados ao tema.
Critérios de exclusão	Relatos de caso, editoriais, cartas, resumos de congressos, duplicatas e estudos sem relação direta com a fisiopatologia placentária da pré-eclâmpsia.
Seleção dos estudos	Leitura de títulos, resumos e textos completos, considerando a aderência à questão de pesquisa.
Extração dos dados	Autor, ano, país, delineamento, população, alterações placentárias, biomarcadores, principais resultados e conclusões.
Síntese das evidências	Organização temática dos achados em desenvolvimento placentário, alterações fisiopatológicas, biomarcadores e repercussões materno-fetais.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A questão norteadora foi elaborada com base na estratégia PICo (Population, Interest e Context), adaptada às características da revisão integrativa, buscando responder à seguinte pergunta: quais evidências científicas demonstram a relação entre o desenvolvimento placentário, as alterações histopatológicas e moleculares da placenta e a fisiopatologia da pré-

eclâmpsia? Complementarmente, buscou-se compreender como o conhecimento sobre esses mecanismos evoluiu nas últimas décadas e quais são suas implicações para o diagnóstico precoce, a estratificação de risco e a prática clínica.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS), selecionadas por reunirem literatura científica nacional e internacional relevante nas áreas de obstetrícia, embriologia, patologia, biologia molecular e medicina materno-fetal. Como estratégia complementar, procedeu-se à consulta das listas de referências dos estudos selecionados, bem como de diretrizes publicadas por sociedades científicas internacionais, como a International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) e o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), quando pertinentes ao tema investigado.

A estratégia de busca foi construída mediante a combinação de descritores controlados dos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), associados a termos livres relacionados à pré-eclâmpsia, placenta, placentação, desenvolvimento placentário, trofoblasto, remodelamento das artérias espiraladas, angiogênese, biomarcadores, histopatologia, inflamação, imunologia, estresse oxidativo, epigenética e biologia molecular. Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, respeitando as especificidades de indexação de cada base de dados.

Foram incluídos estudos originais envolvendo seres humanos que abordassem aspectos relacionados ao desenvolvimento placentário, à invasão trofoblástica, ao remodelamento vascular uterino, às alterações histopatológicas da placenta, aos mecanismos imunológicos, inflamatórios, angiogênicos e moleculares da pré-eclâmpsia, bem como pesquisas voltadas à identificação e aplicação clínica de biomarcadores de disfunção placentária. Também foram consideradas revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas utilizadas para fundamentação teórica e discussão das evidências. Foram aceitos artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com disponibilidade do texto completo.

Foram excluídos relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos científicos, dissertações, teses, publicações sem revisão por pares e estudos que abordassem exclusivamente hipertensão gestacional ou hipertensão arterial crônica sem análise específica da pré-eclâmpsia. Também foram excluídos estudos cujo foco principal não estivesse relacionado aos mecanismos placentários ou que apresentassem informações insuficientes para responder à questão norteadora da pesquisa.

Após a realização das buscas, todas as referências recuperadas foram exportadas para um gerenciador bibliográfico, onde foi realizada a identificação e remoção de registros duplicados. Posteriormente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para verificação da elegibilidade, seguida da leitura integral dos estudos potencialmente relevantes, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O processo de seleção foi conduzido de forma sequencial e sistemática, conforme descrito no Quadro 1, buscando assegurar consistência e transparência metodológica.

Para cada estudo selecionado foram extraídas informações referentes aos autores, ano de publicação, país de realização, delineamento metodológico, características da população estudada, critérios diagnósticos adotados para pré-eclâmpsia, aspectos do desenvolvimento placentário investigados, alterações histopatológicas identificadas, biomarcadores avaliados, principais resultados e limitações apontadas pelos autores. Essas informações foram organizadas em matrizes analíticas que subsidiaram a comparação entre os estudos e permitiram identificar convergências, divergências e lacunas do conhecimento científico.

Considerando a heterogeneidade metodológica das publicações incluídas, os resultados foram sintetizados por meio de uma abordagem narrativa e integrativa, sem aplicação de metanálise. A apresentação das evidências foi organizada em eixos temáticos correspondentes ao desenvolvimento placentário fisiológico, às alterações da placentação na pré-eclâmpsia, às modificações histopatológicas da placenta, aos mecanismos angiogênicos, imunológicos e moleculares envolvidos na doença, aos biomarcadores de disfunção placentária e às repercussões maternas e fetais, permitindo uma análise integrada dos principais avanços científicos sobre o tema.

Por tratar-se de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários provenientes de publicações científicas, sem envolvimento direto de seres humanos ou acesso a informações individualizadas, este estudo dispensou apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a legislação brasileira vigente.

3. RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, as publicações selecionadas foram examinadas quanto ao ano de publicação, país ou abrangência, delineamento metodológico, objetivo e principais contribuições para a compreensão do desenvolvimento placentário e da fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Foram identificados estudos experimentais, observacionais, translacionais, transcriptômicos, revisões de literatura e documentos de consenso,

demonstrando a diversidade das abordagens empregadas na investigação da placenta e das síndromes hipertensivas da gestação.

Os estudos clássicos contribuíram para a formulação dos modelos placentários da pré-eclâmpsia e para a identificação do desequilíbrio angiogênico, enquanto as pesquisas mais recentes incorporaram análises de célula única, transcriptômica espacial, epigenômica, biomarcadores circulantes e tecnologias multiômicas. As principais publicações que fundamentaram a síntese integrativa encontram-se apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor e ano	País ou abrangência	Delineamento	Objetivo principal	Principal contribuição
Maynard et al. (2003)	Estados Unidos	Estudo experimental e translacional	Investigar a participação do sFlt-1 na fisiopatologia da pré-eclâmpsia	Demonstrou que a produção excessiva de sFlt-1 pode contribuir para disfunção endotelial, hipertensão e proteinúria
Roberts e Hubel (2009)	Estados Unidos	Revisão	Atualizar o modelo em dois estágios da pré-eclâmpsia	Relacionou a perfusão placentária inadequada à resposta sistêmica materna
Redman e Staff (2015)	Reino Unido/Noruega	Revisão	Analisar a relação entre estresse do sinciciotrofoblasto, biomarcadores e capacidade placentária	Ampliou o modelo placentário ao destacar o estresse trofoblástico como elemento central da doença
Zeisler et al. (2016)	Multicêntrico internacional	Estudo prospectivo multicêntrico	Avaliar o desempenho clínico da razão sFlt-1/PlGF em gestantes com suspeita de pré-eclâmpsia	Demonstrou elevado valor preditivo negativo da razão para afastar a doença no curto prazo
Khong et al. (2016)	Consenso internacional	Documento de consenso	Padronizar a amostragem e a nomenclatura das lesões placentárias	Estabeleceu os critérios do Consenso de Amsterdã para classificação histopatológica da placenta
Okae et al. (2018)	Japão	Estudo experimental	Desenvolver linhagens de células-tronco trofoblásticas humanas	Criou um modelo experimental para investigar diferenciação e função trofoblástica
Burton et al. (2019)	Reino Unido	Revisão	Integrar os mecanismos placentários e maternos envolvidos na pré-eclâmpsia	Diferenciou aspectos fisiopatológicos das formas precoces e tardias da doença
Chappell et al. (2021)	Internacional	Revisão clínica	Sintetizar evidências sobre fisiopatologia, diagnóstico e tratamento	Reforçou a natureza heterogênea e multissistêmica da pré-eclâmpsia
Arutyunyan et al. (2023)	Internacional	Estudo de multiômica espacial	Mapear a interface materno-fetal durante o início da gestação	Identificou trajetórias de diferenciação trofoblástica e interações celulares envolvidas no remodelamento vascular
Admati et al. (2023)	Israel	Transcriptômica de célula única	Comparar os perfis moleculares das formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia	Evidenciou fenótipos moleculares distintos e reforçou a heterogeneidade biológica da doença
Morey et al. (2023)	Estados Unidos	Estudo de biomarcadores	Identificar microRNAs extracelulares com potencial diagnóstico e prognóstico	Demonstrou o potencial de assinaturas de microRNAs na avaliação da pré-eclâmpsia
Tomkiewicz e Darmochwal-Kolarz (2024)	Polônia	Revisão	Analisar biomarcadores empregados na predição e no manejo da pré-eclâmpsia	Sintetizou aplicações e limitações clínicas de marcadores angiogênicos e emergentes

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

3.1 DESENVOLVIMENTO PLACENTÁRIO NORMAL

O desenvolvimento placentário representa um processo biológico altamente especializado e dinâmico, essencial para o estabelecimento e a manutenção da gestação. A placenta constitui um órgão transitório responsável pelas trocas gasosas, nutricionais e metabólicas entre mãe e feto, além de exercer funções endócrinas, imunológicas e angiogênicas. Sua formação começa após a aproximação e a adesão do blastocisto ao endométrio, por volta do sexto dia após a fecundação, período em que o trofectoderma inicia sua diferenciação nos principais linajes trofoblásticos. O citotrofoblasto mantém capacidade proliferativa e origina tanto o sinciciotrofoblasto, envolvido na invasão inicial e nas trocas materno-fetais, quanto populações de trofoblasto extraviloso relacionadas à invasão da decídua e ao estabelecimento da placenta (Deglincerti et al., 2016; Okae et al., 2018).

Nas primeiras semanas da gestação, células do trofoblasto extraviloso invadem progressivamente a decídua e alcançam as artérias espiraladas uterinas, participando da substituição do endotélio e da perda de componentes musculares e elásticos de suas paredes. Esse processo transforma vasos de pequeno calibre, alta resistência e elevada reatividade vasomotora em estruturas dilatadas, de baixa resistência e maior capacidade de fluxo. A adequada transformação vascular permite o aumento progressivo da perfusão do espaço interviloso e sustenta as demandas metabólicas do concepto. Em contrapartida, o remodelamento incompleto das artérias espiraladas está associado à má perfusão placentária e ao desenvolvimento de complicações gestacionais, incluindo a pré-eclâmpsia (Arutyunyan et al., 2023; Ashton et al., 2005).

Paralelamente ao remodelamento vascular, ocorre intensa angiogênese placentária, regulada pela interação entre fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular — vascular endothelial growth factor (VEGF) — e o fator de crescimento placentário — placental growth factor (PlGF) —, e fatores antiangiogênicos, especialmente a tirosina-quinase 1 semelhante a fms solúvel — soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). Em condições fisiológicas, o equilíbrio entre esses mediadores favorece a formação e a manutenção da rede vascular placentária, a integridade endotelial e a adaptação cardiovascular materna. A elevação excessiva do sFlt-1 reduz a disponibilidade biológica de VEGF e PlGF e está associada ao desequilíbrio angiogênico característico da pré-eclâmpsia (Levine et al., 2004; Maynard et al., 2003).

Além de suas funções vasculares e metabólicas, a placenta participa da modulação da resposta imunológica materna. Durante a implantação, células natural killer uterinas, macrófagos deciduais e linfócitos T reguladores contribuem para o estabelecimento de um microambiente que limita respostas potencialmente lesivas aos antígenos fetais e, simultaneamente, favorece a invasão trofoblástica e a transformação vascular. As células natural killer uterinas também produzem fatores angiogênicos e reguladores envolvidos na formação dos vasos e no remodelamento das artérias espiraladas. Por sua vez, os linfócitos T reguladores presentes na decídua participam do controle das respostas maternas dirigidas contra antígenos fetais, contribuindo para a tolerância imunológica na interface materno-fetal (Arutyunyan et al., 2023; Lash et al., 2006; Tilburgs et al., 2008).

Avanços recentes em transcriptômica de célula única, análise epigenômica e tecnologias multiômicas ampliaram a compreensão dos programas celulares envolvidos na formação da placenta. Essas abordagens permitiram mapear as trajetórias de diferenciação do citotrofoblasto, do sinciciotrofoblasto e do trofoblasto extraviloso, bem como identificar vias regulatórias, alterações na acessibilidade da cromatina e interações espaciais entre células fetais, deciduais, imunológicas e vasculares. A integração de dados transcriptômicos placentários com RNA livre circulante materno também demonstrou potencial para identificar alterações relacionadas à disfunção trofoblástica e desenvolver estratégias não invasivas de avaliação da placenta (Arutyunyan et al., 2023; Tsang et al., 2017).

Dessa forma, o desenvolvimento placentário normal depende da integração coordenada entre implantação embrionária, diferenciação e invasão trofoblástica, remodelamento das artérias espiraladas, angiogênese e adaptação imunológica materna. A integridade desses processos é determinante para a manutenção da homeostase materno-fetal e para o crescimento adequado do feto. Alterações em uma ou mais dessas etapas podem comprometer a função placentária e contribuir para o início da cascata fisiopatológica associada à pré-eclâmpsia (Arutyunyan et al., 2023; Ashton et al., 2005; Levine et al., 2004).

3.2 ALTERAÇÕES PLACENTÁRIAS NA PRÉ-ECLÂMPSIA

A pré-eclâmpsia é reconhecida como uma síndrome multissistêmica e heterogênea, cuja fisiopatologia está frequentemente relacionada à disfunção da interface materno-fetal. Embora suas manifestações clínicas sejam geralmente identificadas após a vigésima semana de gestação, alterações relacionadas à decidualização, à diferenciação trofoblástica e ao desenvolvimento vascular placentário podem surgir nas fases iniciais da gravidez. Estudos

realizados com placentas do primeiro trimestre e análises transcriptômicas de célula única identificaram alterações precoces na expressão gênica, na invasão do trofoblasto extraviloso e na decidualização em gestações que desenvolveram pré-eclâmpsia, reforçando a participação de eventos iniciais da placentação na origem da doença (Founds et al., 2009; Yang et al., 2023).

Um dos eventos centrais da fisiopatologia placentária, sobretudo na pré-eclâmpsia de início precoce, consiste na invasão insuficiente do trofoblasto extraviloso e no remodelamento incompleto das artérias espiraladas. Em condições fisiológicas, essas células participam da substituição do endotélio e da desorganização da camada muscular vascular, transformando as artérias espiraladas em vasos dilatados e de baixa resistência. Na pré-eclâmpsia, parte desses vasos mantém componentes musculares, menor diâmetro e maior reatividade vasomotora, comprometendo a circulação uteroplacentária. Estudos histológicos de biópsias do leito placentário confirmaram maior frequência de artérias não remodeladas em gestações complicadas por pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal (Brouwers et al., 2024; Lyall et al., 2013).

O comprometimento do remodelamento vascular pode produzir perfusão placentária reduzida e instável, com episódios de hipóxia e reoxigenação. Essas oscilações favorecem a formação de espécies reativas de oxigênio, a peroxidação lipídica, a alteração da função mitocondrial e a ativação de mecanismos de morte celular. Em explantes de placenta humana, a hipóxia-reoxigenação induziu alterações apoptóticas no sinciciotrofoblasto, enquanto a hipóxia contínua esteve mais relacionada à necrose. A liberação aumentada de componentes celulares e mediadores inflamatórios provenientes do sinciciotrofoblasto lesionado pode amplificar o estresse placentário e contribuir para a ativação endotelial materna (Hung et al., 2002, 2004).

Paralelamente, ocorre desequilíbrio entre fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos. A placenta submetida a estresse pode aumentar a produção e a liberação da tirosina-quinase 1 semelhante a fms solúvel — soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) — e da endoglina solúvel (sEng). O sFlt-1 liga-se ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e ao fator de crescimento placentário (PlGF), reduzindo sua disponibilidade biológica. A sEng, por sua vez, interfere na sinalização do fator de crescimento transformador beta e na função vascular. A ação combinada desses fatores favorece disfunção endotelial, aumento da permeabilidade vascular, vasoconstrição, hipertensão e comprometimento renal, características clínicas da pré-eclâmpsia (Levine et al., 2004, 2006; Maynard et al., 2003; Venkatesha et al., 2006).

A desregulação imunológica também participa da fisiopatologia da doença. Na interface materno-fetal, alterações na comunicação entre trofoblastos, células natural killer uterinas, macrófagos e células estromais deciduais podem comprometer a tolerância imunológica, a diferenciação trofoblástica e o remodelamento vascular. Estudos de placentas humanas identificaram alterações na expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α, IL-6 e IL-1β, enquanto análises de célula única evidenciaram mudanças nas funções regulatórias das células imunes deciduais e nos mecanismos de comunicação entre essas células e os trofoblastos (Benyo et al., 2001; Yang et al., 2023).

Entretanto, a resposta imunológica não é uniforme em todos os fenótipos da doença. Estudos transcriptômicos recentes identificaram diferentes padrões de ativação de células imunes e placentárias entre a pré-eclâmpsia de início precoce e a de início tardio. A forma precoce apresentou alterações placentárias moleculares mais extensas, incluindo desregulação de genes relacionados ao sinciciotrofoblasto, à angiogênese e à inflamação, enquanto a forma tardia demonstrou alterações placentárias menos intensas e maior heterogeneidade molecular. Esses achados indicam que a pré-eclâmpsia não representa uma condição biologicamente uniforme (Admati et al., 2023).

Nas últimas décadas, o emprego da transcriptômica, proteômica, metabolômica, epigenômica e do sequenciamento de célula única ampliou a compreensão das alterações moleculares da placenta. Estudos identificaram perfis específicos de expressão gênica em diferentes subpopulações de citotrofoblastos, sinciciotrofoblastos, trofoblastos extravilosos e células imunológicas. Também foram descritas alterações em vias relacionadas à migração celular, resposta à hipóxia, metabolismo, inflamação e regulação angiogênica, oferecendo novos candidatos a biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos. Contudo, a heterogeneidade das populações, das idades gestacionais e das técnicas empregadas ainda limita a generalização e a aplicação clínica desses achados (Admati et al., 2023; Zhou et al., 2022; Yang et al., 2023).

Dessa forma, a pré-eclâmpsia deve ser compreendida como resultado da interação entre alterações placentárias, vasculares, angiogênicas, oxidativas, imunológicas e maternas. A invasão trofoblástica insuficiente e o remodelamento vascular incompleto são particularmente relevantes nos fenótipos placentários e de início precoce, mas não explicam isoladamente todas as apresentações clínicas. A integração desses mecanismos culmina em estresse do sinciciotrofoblasto, liberação de mediadores placentários e disfunção endotelial sistêmica, estabelecendo a conexão entre a placentação inadequada e as manifestações maternas e fetais da doença.

3.3 ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DA PLACENTA NA PRÉ-ECLÂMPSIA

As alterações histopatológicas placentárias constituem importantes marcadores morfológicos da disfunção uteroplacentária e contribuem para a compreensão dos mecanismos envolvidos na pré-eclâmpsia. A publicação do Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement estabeleceu critérios padronizados para amostragem, nomenclatura e classificação das lesões da placenta, reduzindo variações entre serviços de patologia e favorecendo a comparação dos resultados entre estudos. Entre os principais padrões reconhecidos encontram-se a má perfusão vascular materna, a má perfusão vascular fetal e as lesões inflamatórias placentárias (Khong et al., 2016; Redline et al., 2021; Slack & Parra-Herran, 2022).

Entre os achados associados à pré-eclâmpsia, destaca-se a má perfusão vascular materna — maternal vascular malperfusion (MVM) —, padrão que reúne alterações macroscópicas e microscópicas relacionadas à redução ou à instabilidade do suprimento sanguíneo materno ao espaço interviloso. A MVM pode incluir peso placentário reduzido para a idade gestacional, infartos, hipoplasia vilosa distal, maturação vilosa acelerada e lesões vasculares deciduais. Entretanto, sua frequência e intensidade variam conforme o fenótipo clínico, sendo mais prevalente na pré-eclâmpsia de início precoce e nos casos associados à restrição do crescimento fetal (Freedman et al., 2023; Zur et al., 2024).

Os infartos placentários correspondem a áreas de necrose isquêmica do parênquima viloso resultantes da interrupção prolongada da circulação materna. Pequenos infartos periféricos podem ser encontrados em placentas de gestações a termo sem complicações; contudo, infartos extensos, múltiplos ou localizados na região central apresentam maior relevância patológica. Quando comprometem parte expressiva do parênquima, reduzem a superfície funcional disponível para as trocas materno-fetais e podem estar associados à insuficiência placentária, à restrição do crescimento fetal e ao parto prematuro (Khong et al., 2016; Zur et al., 2024).

Outra alteração relevante é a aterose aguda das artérias espiraladas, caracterizada principalmente pela presença de macrófagos espumosos na parede vascular, necrose fibrinoide e infiltrado inflamatório perivascular. A lesão apresenta semelhanças morfológicas com alterações ateroscleróticas e está associada ao remodelamento inadequado das artérias espiraladas. Estudos com biópsias do leito placentário demonstraram maior frequência de aterose aguda, trombose e falha da transformação vascular em gestações complicadas por pré-

eclâmpsia e restrição do crescimento fetal, embora a lesão não seja exclusiva dessas condições (Brouwers et al., 2024; Pitz Jacobsen et al., 2021).

No compartimento viloso, a hipoplasia vilosa distal caracteriza-se pela redução da formação e da ramificação das vilosidades terminais, diminuindo a área disponível para difusão de gases e nutrientes. A maturação vilosa acelerada, por sua vez, corresponde à presença de uma arquitetura vilosa aparentemente mais madura do que a esperada para a idade gestacional, frequentemente acompanhada por aumento dos nós sinciciais e redução da complexidade vilosa. Esses achados integram o espectro morfológico da MVM e são mais frequentemente identificados em placentas associadas à pré-eclâmpsia precoce, à restrição do crescimento fetal e à prematuridade (Redline et al., 2021; Freedman et al., 2023).

A deposição aumentada de fibrina intervilositária ou perivilosa também pode ser observada em placentas de gestações complicadas. Quando extensa, essa deposição ocupa espaços funcionais e envolve vilosidades coriônicas, reduzindo a superfície efetiva para as trocas materno-fetais. Entretanto, a deposição maciça de fibrina perivilosa constitui uma entidade histopatológica própria e não deve ser interpretada automaticamente como componente específico da pré-eclâmpsia ou da MVM, devendo sua extensão e distribuição ser avaliadas conforme os critérios anatomopatológicos padronizados (Khong et al., 2016; Redline et al., 2021).

Além das lesões vasculares e vilosas, o estresse do sinciciotrofoblasto pode resultar em alterações de sua renovação, aumento da apoptose, liberação de fragmentos celulares, vesículas extracelulares e mediadores pró-inflamatórios na circulação materna. Esses processos estabelecem uma ligação entre a lesão placentária e a ativação endotelial sistêmica característica da pré-eclâmpsia, demonstrando que os achados morfológicos devem ser interpretados em conjunto com os mecanismos moleculares e clínicos da doença (Carrasco-Wong et al., 2021; Redman & Staff, 2015).

Quadro 3 – Principais alterações histopatológicas placentárias associadas à pré-eclâmpsia

Alteração histopatológica	Características	Mecanismo fisiopatológico	Repercussões clínicas
Má perfusão vascular materna (Maternal Vascular Malperfusion – MVM)	Redução da perfusão do espaço interviloso decorrente do remodelamento incompleto das artérias espiraladas.	Invasão trofoblástica insuficiente, hipoperfusão, hipóxia e estresse oxidativo placentário.	Pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal (RCIU), prematuridade e aumento da morbimortalidade perinatal.
Infartos placentários	Áreas localizadas de necrose isquêmica do parênquima placentário.	Interrupção do fluxo sanguíneo uteroplacentário devido à isquemia prolongada.	Redução das trocas materno-fetais, sofrimento fetal e óbito fetal em casos graves.
Aterose aguda das artérias espiraladas	Deposição de material fibrinoide, necrose da	Lesão endotelial e resposta inflamatória associadas ao	Hipertensão gestacional, insuficiência placentária e

	parede vascular e infiltrado inflamatório.	remodelamento vascular inadequado.	evolução para pré-eclâmpsia grave.
Hipoplasia vilosa distal	Redução do número e da ramificação das vilosidades terminais.	Deficiência na angiogênese e na maturação das vilosidades coriônicas.	Diminuição da superfície de trocas gasosas e nutricionais, favorecendo RCIU.
Maturação vilosa acelerada	Presença de vilosidades pequenas e excessivamente maduras para a idade gestacional.	Resposta adaptativa à hipóxia crônica placentária.	Indica insuficiência placentária e está associada à pré-eclâmpsia de início precoce.
Deposição excessiva de fibrina perivilosa	Acúmulo anormal de fibrina ao redor das vilosidades coriônicas.	Estresse oxidativo, inflamação e dano ao sinciciotrofoblasto.	Comprometimento das trocas materno-fetais, hipóxia fetal e maior risco de desfechos adversos.
Hemorragia retroplacentária	Acúmulo de sangue entre a placenta e a decídua basal.	Ruptura vascular decorrente de alterações hipertensivas maternas.	Descolamento prematuro da placenta, sofrimento fetal agudo e aumento da mortalidade perinatal.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A avaliação histopatológica não deve ser utilizada isoladamente para confirmar ou excluir o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Os padrões placentários variam de acordo com a idade gestacional, a gravidade e o fenótipo da doença, podendo algumas lesões também ser identificadas em outras complicações obstétricas ou mesmo em gestações sem hipertensão. Assim, os resultados devem ser correlacionados com os dados clínicos, laboratoriais e obstétricos, especialmente com a idade gestacional no parto, o crescimento fetal e as condições maternas associadas (Freedman et al., 2023; Zur et al., 2024).

3.4 BIOMARCADORES DO DESENVOLVIMENTO PLACENTÁRIO E DA PRÉ-ECLÂMPSIA

O avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia da pré-eclâmpsia favoreceu a identificação de biomarcadores capazes de refletir alterações na função placentária, no equilíbrio angiogênico e na resposta endotelial materna. Esses marcadores vêm sendo investigados para diferentes finalidades, incluindo rastreamento no primeiro trimestre, avaliação de gestantes com suspeita clínica, estratificação de risco e estimativa da evolução em curto prazo. Entre os biomarcadores atualmente disponíveis, o fator de crescimento placentário — placental growth factor (PlGF) — e a tirosina-quinase 1 semelhante a fms solúvel — soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) — apresentam o maior grau de validação clínica, embora devam ser interpretados em conjunto com os dados clínicos, laboratoriais e obstétricos.

O PlGF é um fator pró-angiogênico da família do fator de crescimento endotelial vascular, envolvido no desenvolvimento da rede vascular placentária e na adaptação endotelial materna. Em gestações fisiológicas, suas concentrações aumentam progressivamente durante a primeira metade da gravidez, atingem valores mais elevados no final do segundo trimestre e

diminuem próximo ao termo. Nas gestações que evoluem com pré-eclâmpsia, sobretudo nas formas de início precoce ou associadas à insuficiência placentária, as concentrações circulantes de PlGF tendem a ser inferiores às esperadas para a idade gestacional. A redução desse biomarcador pode ser identificada antes do aparecimento das manifestações clínicas e apresenta utilidade tanto em modelos combinados de rastreamento no primeiro trimestre quanto na investigação de gestantes com suspeita de pré-eclâmpsia prematura (Chappell et al., 2013; O'Gorman et al., 2017).

Em contraste, o sFlt-1 é uma forma solúvel do receptor 1 do VEGF produzida em grande parte pelo tecido placentário. Ao ligar-se ao VEGF e ao PlGF circulantes, reduz a disponibilidade biológica desses fatores e compromete a sinalização necessária à manutenção da integridade endotelial. A produção excessiva de sFlt-1 favorece vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e comprometimento renal, contribuindo para manifestações como hipertensão arterial e proteinúria. Estudos experimentais e clínicos consolidaram o aumento do sFlt-1 como um dos principais componentes do estado antiangiogênico observado na pré-eclâmpsia (Maynard et al., 2003; Levine et al., 2004).

A razão sFlt-1/PlGF expressa a relação entre os componentes antiangiogênico e pró-angiogênico e apresenta desempenho superior ao uso isolado desses marcadores em determinadas situações clínicas. No estudo PROGNOSIS, realizado com gestantes entre 24 semanas e 36 semanas e seis dias com suspeita de pré-eclâmpsia, uma razão igual ou inferior a 38 apresentou elevado valor preditivo negativo para afastar o desenvolvimento da doença durante a semana seguinte. Esse ponto de corte, entretanto, é específico do ensaio avaliado e não deve ser extrapolado automaticamente para outras plataformas laboratoriais ou populações (Zeisler et al., 2016).

A incorporação dos biomarcadores angiogênicos ao atendimento clínico tem produzido resultados relevantes, porém não totalmente uniformes. O estudo PARROT demonstrou redução do tempo até a confirmação diagnóstica quando o resultado do PlGF foi disponibilizado aos profissionais, enquanto o ensaio INSPIRE indicou melhora da precisão na identificação de gestantes com risco de desenvolver pré-eclâmpsia no curto prazo. Por outro lado, o PARROT Ireland não demonstrou redução significativa dos desfechos maternos ou neonatais com a introdução rotineira do teste. Esses resultados indicam que o benefício clínico depende não apenas do biomarcador, mas também do protocolo assistencial, da população avaliada e das decisões tomadas após o resultado (Cerdeira et al., 2019; Duhig et al., 2019; Hayes-Ryan et al., 2021).

Diretrizes como a do National Institute for Health and Care Excellence recomendam testes baseados em PlGF como auxiliares, associados a outras informações clínicas, na avaliação da suspeita de pré-eclâmpsia prematura. Esses exames não devem ser utilizados isoladamente para decidir pela antecipação do parto, confirmar a doença ou substituir a avaliação da pressão arterial, da função renal e hepática, da contagem de plaquetas e da vitalidade fetal.

Outros componentes da via angiogênica também apresentam importância fisiopatológica. O VEGF participa da angiogênese e da manutenção da integridade vascular, mas sua fração biologicamente disponível encontra-se reduzida pela ligação ao sFlt-1. A endoglina solúvel (sEng), por sua vez, interfere na sinalização do fator de crescimento transformador beta e apresenta elevação em formas graves e precoces da doença. Apesar de sua relevância para a compreensão dos mecanismos da pré-eclâmpsia, VEGF e sEng ainda não são recomendados como exames laboratoriais de rotina, sendo utilizados predominantemente em pesquisas (Levine et al., 2006; Venkatesha et al., 2006).

Entre os marcadores investigados no primeiro trimestre, destacam-se a proteína plasmática A associada à gestação — pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) — e a proteína placentária 13 — placental protein 13 (PP13). Concentrações reduzidas desses marcadores foram associadas a maior risco de pré-eclâmpsia; entretanto, seu desempenho isolado é limitado. A PAPP-A pode integrar modelos combinados com fatores maternos, pressão arterial média, Doppler das artérias uterinas e PlGF, enquanto a PP13 permanece um marcador experimental que necessita de validação em populações maiores e distintas (O'Gorman et al., 2017; Soongsatitanon & Phupong, 2022).

O fator de diferenciação do crescimento 15 — growth differentiation factor-15 (GDF-15) — também vem sendo estudado como marcador de estresse placentário. Coortes prospectivas identificaram concentrações aumentadas antes do diagnóstico da pré-eclâmpsia e nas formas prematuras da doença. Entretanto, seu desempenho ainda não é suficiente para justificar a incorporação à prática clínica, sendo necessários estudos adicionais para estabelecer pontos de corte, período ideal de coleta e benefício em relação aos marcadores angiogênicos já disponíveis (Cruickshank et al., 2021).

Paralelamente, microRNAs circulantes, vesículas extracelulares derivadas da placenta e perfis transcriptômicos vêm sendo avaliados como fontes de biomarcadores. Estudos prospectivos identificaram assinaturas de microRNAs associadas ao diagnóstico e ao prognóstico da pré-eclâmpsia, enquanto análises de célula única demonstraram padrões

moleculares distintos entre os fenótipos precoce e tardio da doença. Apesar dos resultados promissores, essas abordagens ainda apresentam limitações relacionadas à padronização das técnicas, ao tamanho das amostras e à validação externa, permanecendo predominantemente no campo da pesquisa translacional (Admati et al., 2023; Morey et al., 2023).

Quadro 4 – Principais biomarcadores

Biomarcador	Função fisiológica	Alteração na pré-eclâmpsia	Aplicação clínica	Principais referências
PlGF (Placental Growth Factor)	Estimula a angiogênese placentária e o desenvolvimento vascular fetal.	**Redução** das concentrações séricas, especialmente nas formas precoces da doença.	Predição, diagnóstico auxiliar e avaliação da gravidade da pré-eclâmpsia.	O'Gorman et al. (2017); Burwick e Rodriguez (2024).
sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1)	Regula a angiogênese por ligação ao VEGF e ao PlGF.	**Elevação** importante, promovendo desequilíbrio angiogênico e disfunção endotelial.	Biomarcador para diagnóstico, prognóstico e monitoramento clínico.	Maynard et al. (2003); Levine et al. (2004).
Razão sFlt-1/PlGF	Expressa o equilíbrio entre fatores antiangiogênicos e pró-angiogênicos.	**Aumento significativo** em gestantes com pré-eclâmpsia.	Principal marcador laboratorial atualmente recomendado para excluir ou confirmar a doença em gestantes sintomáticas	Zeisler et al. (2016); Burwick e Rodriguez (2024); NICE (2022).
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Promove angiogênese, proliferação e manutenção do endotélio vascular.	Diminuição da disponibilidade biológica devido à ligação ao sFlt-1.	Avaliação complementar da função vascular placentária.	Maynard et al. (2003); Levine et al. (2004).
Endoglina solúvel (sEng)	Participa da remodelação vascular e da sinalização do TGF-β.	**Elevação**, associada às formas graves e de início precoce.	Indicador de gravidade e progressão clínica.	Levine et al. (2006).
PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A)	Favorece o crescimento placentário e o desenvolvimento fetal inicial.	Concentrações reduzidas no primeiro trimestre em gestantes de maior risco.	Predição precoce quando associada a outros biomarcadores.	O'Gorman et al. (2017); Tomkiewicz e Darmochwał-Kolarz (2024).
PP13 (Placental Protein 13)	Modula a implantação embrionária e a tolerância imunológica materno-fetal.	Níveis reduzidos no início da gestação.	Biomarcador promissor para rastreamento precoce.	O'Gorman et al. (2017); Tomkiewicz e Darmochwał-Kolarz (2024).
GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15)	Participa da resposta ao estresse celular e da adaptação placentária.	Pode apresentar elevação em resposta ao estresse oxidativo; ainda em investigação.	Biomarcador emergente com potencial para avaliação prognóstica.	Cruickshank et al. (2021).

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Os principais biomarcadores analisados encontram-se sintetizados no Quadro 4, que apresenta suas funções fisiológicas, alterações observadas na pré-eclâmpsia e possíveis aplicações. Entre eles, PlGF, sFlt-1 e a razão sFlt-1/PlGF apresentam as evidências clínicas mais consistentes, especialmente na avaliação de gestantes com suspeita de pré-eclâmpsia prematura. Os demais marcadores permanecem predominantemente investigacionais e necessitam de validação antes de sua incorporação rotineira. Assim, os biomarcadores devem

ser compreendidos como ferramentas complementares, e não como substitutos dos critérios clínicos, laboratoriais e obstétricos utilizados no diagnóstico e no manejo da doença.

3.5 REPERCUSSÕES MATERNAS E FETAIS DA PRÉ-ECLÂMPSIA

As alterações placentárias relacionadas à pré-eclâmpsia podem ultrapassar o ambiente uteroplacentário por meio da liberação de fatores antiangiogênicos, mediadores inflamatórios e componentes derivados do sinciciotrofoblasto na circulação materna. Como consequência, instala-se uma resposta sistêmica que pode comprometer diferentes órgãos maternos e afetar o crescimento e a vitalidade fetal. A doença é, portanto, reconhecida como uma síndrome multissistêmica e heterogênea, resultante da interação entre disfunção placentária, desequilíbrio angiogênico, inflamação e alterações cardiovasculares maternas (Chappell et al., 2021; Magee et al., 2022).

Do ponto de vista materno, a disfunção endotelial sistêmica constitui um dos mecanismos centrais das manifestações clínicas. A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, associada ao predomínio de mediadores vasoconstritores e à ativação vascular, contribui para o aumento da resistência vascular sistêmica e para a elevação da pressão arterial. Simultaneamente, o aumento da permeabilidade capilar pode favorecer edema, hemoconcentração e, nas formas graves, edema pulmonar. Entretanto, o edema periférico isolado não é específico e não integra os critérios diagnósticos atuais da pré-eclâmpsia (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2020; Magee et al., 2022).

O comprometimento renal constitui uma manifestação importante da doença. A endoteliose glomerular, caracterizada por edema das células endoteliais e redução do espaço capilar glomerular, contribui para a diminuição da taxa de filtração, a proteinúria e o aumento da creatinina sérica. Nas formas graves, pode ocorrer lesão renal aguda, especialmente quando coexistem hipertensão intensa, hemólise, alterações da coagulação ou redução do volume circulante efetivo. Além das manifestações gestacionais, estudos de coorte demonstram associação entre antecedente de pré-eclâmpsia e maior risco de doença renal crônica e doença renal em estágio terminal ao longo da vida (ACOG, 2020; Khashan et al., 2019).

O comprometimento hepático e hematológico pode manifestar-se por dor no epigástrio ou no hipocôndrio direito, elevação das transaminases, trombocitopenia e hemólise. A síndrome HELLP — caracterizada por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas — representa uma complicação grave, associada a maior risco de sangramento, coagulação intravascular disseminada, hematoma ou ruptura hepática, descolamento prematuro

da placenta e necessidade de antecipação do parto. A apresentação clínica pode ser variável, razão pela qual a avaliação deve integrar pressão arterial, sintomas e resultados laboratoriais (ACOG, 2020; Magee et al., 2022).

O sistema nervoso central também pode ser afetado em decorrência da alteração da autorregulação cerebral, da hipertensão grave e do aumento da permeabilidade vascular. Cefaleia persistente, alterações visuais e mudança do estado mental podem indicar comprometimento neurológico. Nos casos mais graves, podem ocorrer eclâmpsia, síndrome de encefalopatia posterior reversível, hemorragia intracraniana e acidente vascular cerebral. A eclâmpsia caracteriza-se pela ocorrência de convulsões não atribuíveis a outra causa em uma gestante ou puérpera com quadro compatível com pré-eclâmpsia, configurando uma emergência obstétrica (ACOG, 2020; World Health Organization [WHO], 2025).

As repercussões fetais são mais evidentes nos fenótipos associados à disfunção placentária, especialmente na pré-eclâmpsia de início precoce. A redução ou instabilidade da perfusão uteroplacentária pode limitar a oferta de oxigênio e nutrientes, favorecendo restrição do crescimento fetal, alterações do Doppler fetoplacentário, oligodrâmnio e comprometimento da vitalidade fetal. Também são descritos maior risco de descolamento prematuro da placenta, parto prematuro e morte fetal, embora a intensidade dessas associações varie conforme a idade gestacional, a gravidade da doença e a presença de outras condições maternas ou fetais (Chappell et al., 2021; Magee et al., 2022; WHO, 2025).

A resolução da gestação permanece como o único tratamento definitivo da pré-eclâmpsia, mas o momento do parto deve equilibrar os riscos da progressão materna e fetal com os riscos decorrentes da prematuridade. Nas formas precoces e graves, a necessidade de interrupção antecipada aumenta a frequência de internação em unidade de terapia intensiva neonatal e de complicações relacionadas à imaturidade orgânica. Entre elas podem ocorrer síndrome do desconforto respiratório, necessidade de ventilação mecânica, hemorragia intraventricular, sepse e outras morbidades próprias do nascimento prematuro. Portanto, esses desfechos não devem ser atribuídos exclusivamente à pré-eclâmpsia, pois são amplamente influenciados pela idade gestacional e pela restrição do crescimento fetal (ACOG, 2020; Wójtowicz et al., 2019).

Além das complicações imediatas, a pré-eclâmpsia deve ser compreendida como um marcador de risco cardiovascular futuro. Mulheres com histórico da doença apresentam maior probabilidade de desenvolver hipertensão crônica, doença isquêmica do coração, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Em uma coorte populacional com acompanhamento

prolongado, o antecedente de pré-eclâmpsia permaneceu associado a maior risco de doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral por mais de duas décadas após o parto. Parte dessa associação pode refletir fatores de risco prévios compartilhados, mas os achados sustentam a necessidade de acompanhamento cardiovascular após a gestação (Choi et al., 2024).

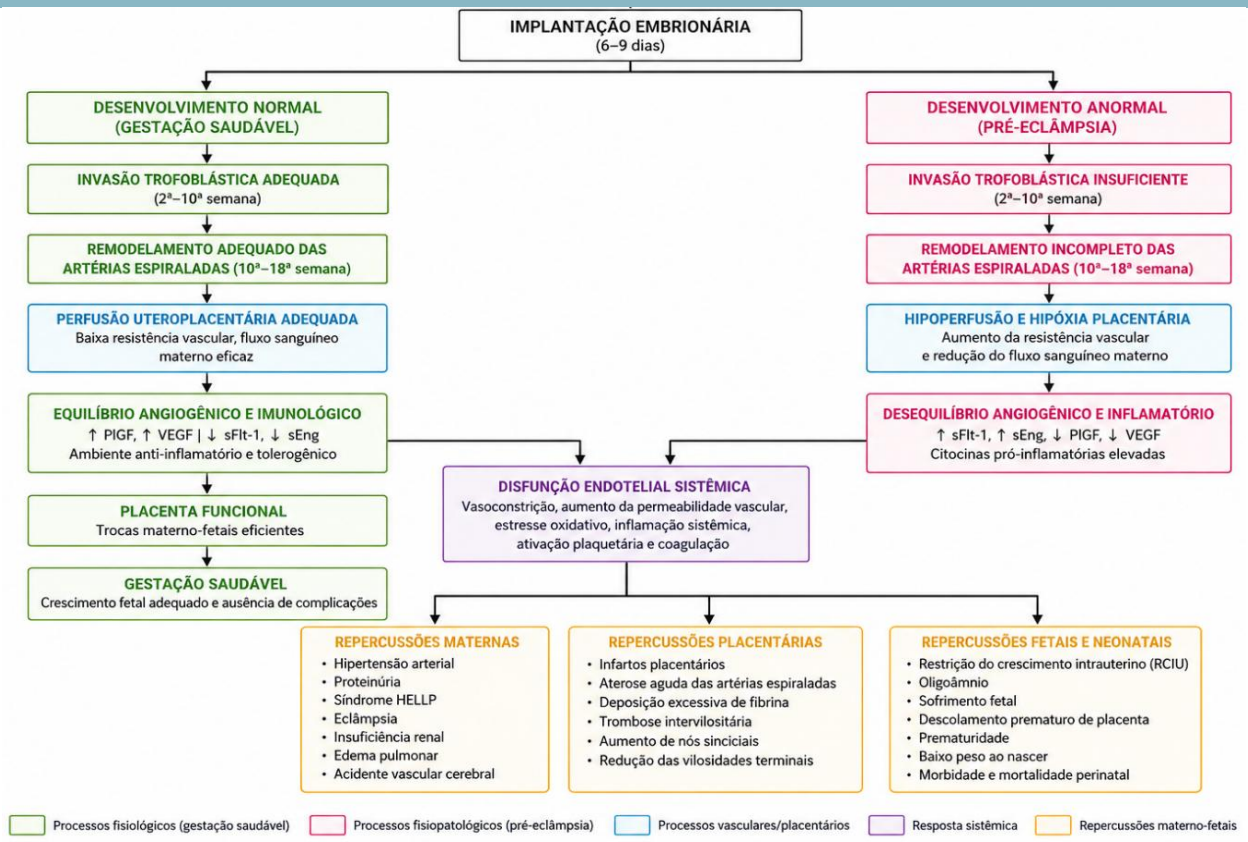
Na prole, a exposição fetal à pré-eclâmpsia tem sido associada a diferenças posteriores na pressão arterial e a maior frequência de alguns desfechos cardiometabólicos. Entretanto, essas associações devem ser interpretadas com cautela, pois podem ser influenciadas por prematuridade, restrição do crescimento fetal, predisposição genética, fatores familiares e condições maternas preexistentes. Estudos com comparação entre irmãos indicam que fatores familiares compartilhados podem explicar parte do risco observado, não sendo possível atribuir todos os efeitos diretamente à exposição intrauterina. Assim, o conceito das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença contribui para a interpretação desses achados, mas não estabelece uma relação determinística entre pré-eclâmpsia e doença futura na descendência (Paramsothy et al., 2023).

Nesse contexto, a identificação precoce de gestantes de maior risco, associada ao monitoramento da pressão arterial, dos sintomas maternos, da função renal e hepática, da contagem de plaquetas e da vitalidade fetal, é fundamental para prevenir a progressão da doença. Biomarcadores angiogênicos e exames ultrassonográficos podem complementar essa avaliação em situações específicas, mas não substituem os critérios clínicos e laboratoriais. A definição da conduta deve considerar o fenótipo da pré-eclâmpsia, a idade gestacional, a gravidade do comprometimento materno e as condições fetais (ACOG, 2020; Magee et al., 2022).

Assim, as repercussões da pré-eclâmpsia resultam da interação entre disfunção placentária e resposta sistêmica materna, apresentando intensidade variável entre os diferentes fenótipos da doença. A compreensão integrada desses mecanismos reforça a importância do diagnóstico oportuno, da estratificação de risco, do acompanhamento materno-fetal individualizado e da continuidade dos cuidados cardiovasculares e renais após a gestação.

A integração entre as alterações placentárias iniciais, o desequilíbrio angiogênico, a disfunção endotelial e as repercussões materno-fetais encontra-se representada na Figura 1.

Figura 5 – Modelo integrado da placentação fisiológica e da fisiopatologia da pré-eclâmpsia.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

4. DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa evidencia que a pré-eclâmpsia constitui uma síndrome gestacional multissistêmica, heterogênea e multifatorial, na qual a placenta desempenha papel central, embora sua participação varie conforme o fenótipo clínico da doença. Nas formas de início precoce, a pré-eclâmpsia encontra-se mais frequentemente associada à implantação inadequada, à invasão trofoblástica insuficiente, ao remodelamento incompleto das artérias espiraladas e à restrição do crescimento fetal. Nas apresentações tardias, entretanto, a interação entre o envelhecimento funcional da placenta, o aumento das demandas fetoplacentárias e a capacidade cardiovascular e metabólica materna pode adquirir maior relevância. Dessa maneira, os resultados analisados não sustentam um único mecanismo aplicável a todas as gestantes, mas diferentes trajetórias fisiopatológicas que convergem para estresse placentário e resposta sistêmica materna.

A comparação entre o desenvolvimento placentário fisiológico e as alterações encontradas na pré-eclâmpsia demonstra que eventos ocorridos nas primeiras semanas da gestação podem influenciar o surgimento posterior da doença. A decidualização, a diferenciação do trofoblasto extraviloso e a transformação das artérias espiraladas dependem

de interações coordenadas entre células fetais, endoteliais, estromais e imunológicas. Quando esse processo é incompleto, parte dos vasos uterinos mantém menor calibre, componentes musculares e maior reatividade vasomotora, comprometendo a estabilidade da circulação uteroplacentária. Essas alterações são particularmente relevantes nos fenótipos precoces e associados à insuficiência placentária, mas não devem ser interpretadas como condição obrigatória para todas as apresentações clínicas da pré-eclâmpsia.

O comprometimento da circulação uteroplacentária pode provocar perfusão reduzida ou instável, com episódios de hipóxia e reoxigenação que favorecem estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, peroxidação lipídica e lesão do sinciciotrofoblasto. A liberação de fragmentos celulares, vesículas extracelulares, citocinas e outros mediadores na circulação materna estabelece uma possível ligação entre a alteração placentária inicial e a síndrome clínica. Nesse contexto, o estresse do sinciciotrofoblasto representa um ponto de convergência entre diferentes fenótipos da doença, inclusive aqueles em que a placentação aparentemente se desenvolveu de forma menos comprometida. Essa interpretação amplia o modelo clássico em dois estágios, pois reconhece que a primeira etapa não corresponde exclusivamente à má placentação, podendo envolver também envelhecimento placentário, fatores metabólicos e limitações da adaptação cardiovascular materna.

Outro resultado relevante desta revisão foi a identificação do desequilíbrio angiogênico como importante mecanismo de ligação entre o estresse placentário e a disfunção endotelial materna. A produção excessiva de sFlt-1 e endoglina solúvel, associada à redução da disponibilidade biológica de PlGF e VEGF, favorece vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, hipertensão, proteinúria e comprometimento de diferentes órgãos. Entre os biomarcadores avaliados, PlGF, sFlt-1 e a razão sFlt-1/PlGF apresentam as evidências clínicas mais consistentes. Contudo, esses exames devem ser compreendidos como ferramentas complementares. A razão sFlt-1/PlGF demonstra especial utilidade para afastar o desenvolvimento da pré-eclâmpsia no curto prazo e auxiliar na estratificação de risco de gestantes com suspeita clínica, mas não confirma isoladamente o diagnóstico nem substitui a avaliação clínica, laboratorial e fetal.

Os resultados dos estudos que avaliaram a incorporação dos biomarcadores à assistência também não foram totalmente uniformes. A disponibilização do PlGF ou da razão sFlt-1/PlGF pode reduzir o tempo até o esclarecimento diagnóstico e melhorar a classificação do risco em contextos específicos. Entretanto, nem todos os ensaios demonstraram redução consistente dos desfechos maternos ou neonatais. Essa divergência indica que o benefício não

depende apenas do desempenho analítico do marcador, mas também da população avaliada, da idade gestacional, da plataforma laboratorial utilizada, do protocolo assistencial e das decisões clínicas adotadas após a obtenção do resultado. Por essa razão, pontos de corte derivados de determinado ensaio não devem ser extrapolados automaticamente para outras plataformas e contextos clínicos.

Os achados histopatológicos reforçam a relação entre alterações estruturais da placenta e os fenótipos caracterizados por comprometimento uteroplacentário. A má perfusão vascular materna, os infartos, a aterose aguda, a hipoplasia vilosa distal e a maturação vilosa acelerada representam diferentes manifestações do comprometimento vascular e do parênquima placentário. Contudo, essas lesões não são específicas da pré-eclâmpsia e não estão presentes em todos os casos. Sua frequência tende a ser maior nas formas precoces, graves ou associadas à restrição do crescimento fetal. Assim, a análise anatomopatológica possui importante valor explicativo e prognóstico, mas não deve ser utilizada isoladamente para confirmar ou excluir o diagnóstico. Os achados precisam ser interpretados em conjunto com a idade gestacional, o crescimento fetal, os dados clínicos maternos e os critérios padronizados do Consenso de Amsterdã.

A desregulação imunológica identificada nos estudos também reforça a natureza multifatorial da síndrome. Alterações na comunicação entre trofoblastos, células natural killer uterinas, macrófagos, células estromais deciduais e linfócitos reguladores podem interferir na tolerância materno-fetal, na invasão trofoblástica e no remodelamento vascular. Contudo, a resposta imunológica não ocorre de forma uniforme nos diferentes fenótipos. Estudos de transcriptômica de célula única identificaram perfis celulares e moleculares distintos entre as formas precoce e tardia, incluindo diferenças em vias relacionadas à angiogênese, inflamação, hipóxia e função do sinciciotrofoblasto. Esses achados reforçam que a classificação baseada apenas na idade gestacional, embora clinicamente útil, não representa toda a diversidade biológica da pré-eclâmpsia.

As tecnologias transcriptômicas, epigenômicas, proteômicas, metabolômicas e multiômicas ampliaram significativamente a compreensão das alterações placentárias. Essas abordagens permitiram identificar subpopulações celulares, trajetórias de diferenciação trofoblástica e assinaturas moleculares potencialmente associadas ao diagnóstico e ao prognóstico. MicroRNAs circulantes e vesículas extracelulares também se destacam como candidatos a biomarcadores menos invasivos. Apesar desse potencial, a maioria dessas estratégias permanece no campo experimental ou translacional, em razão de limitações

relacionadas ao tamanho das amostras, à padronização dos procedimentos, às diferenças entre populações e à ausência de validação externa. Portanto, ainda não existem evidências suficientes para sua incorporação rotineira ao diagnóstico ou ao manejo clínico.

As repercussões maternas e fetais demonstram que a progressão da pré-eclâmpsia não ocorre de maneira linear ou uniforme. A disfunção endotelial pode comprometer os sistemas renal, hepático, hematológico, neurológico e cardiovascular, enquanto a insuficiência placentária pode favorecer restrição do crescimento fetal, alterações da vitalidade, descolamento prematuro da placenta e morte fetal. Parte relevante da morbidade neonatal, entretanto, é mediada pela prematuridade decorrente da necessidade de antecipar o parto, não devendo ser atribuída exclusivamente à pré-eclâmpsia. Além das complicações imediatas, o antecedente da doença está associado ao aumento do risco cardiovascular e renal materno em longo prazo. Na descendência, as possíveis repercussões cardiometabólicas devem ser interpretadas com cautela, considerando a influência da prematuridade, do crescimento fetal, dos fatores genéticos e das condições maternas preexistentes.

Do ponto de vista assistencial, os resultados reforçam a necessidade de combinar fatores clínicos maternos, pressão arterial, exames laboratoriais, avaliação ultrassonográfica, Doppler fetoplacentário e, quando indicados, biomarcadores angiogênicos. Essa integração pode contribuir para identificar gestantes de maior risco, diferenciar fenótipos, orientar a frequência do monitoramento e apoiar a decisão sobre o momento mais seguro para o parto. Entretanto, nenhum achado placentário, histopatológico ou molecular deve ser interpretado isoladamente. A aplicação clínica deve considerar a idade gestacional, a gravidade do comprometimento materno, as condições fetais e os recursos disponíveis no serviço de saúde.

Esta revisão apresenta limitações relacionadas à heterogeneidade dos delineamentos, das populações estudadas, das idades gestacionais e dos critérios utilizados para diagnosticar e classificar a pré-eclâmpsia. A inclusão simultânea de estudos experimentais, observacionais, revisões, metanálises, consensos e diretrizes permitiu uma análise abrangente, mas também pode ter ocasionado sobreposição de evidências, uma vez que diferentes revisões podem incluir os mesmos estudos primários. A restrição aos idiomas português, inglês e espanhol e à disponibilidade do texto completo pode ter excluído publicações relevantes. Além disso, a diversidade metodológica impossibilitou a realização de metanálise e exigiu uma síntese narrativa dos resultados.

Como não foi descrito na metodologia um instrumento formal e padronizado para avaliar a qualidade metodológica ou o risco de viés de cada delineamento, essa ausência deve

ser reconhecida como limitação. Alternativamente, antes da submissão, podem ser aplicados instrumentos compatíveis com os estudos incluídos, como ferramentas específicas para estudos observacionais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e documentos de consenso. Essa medida aumentaria a robustez metodológica da revisão e permitiria diferenciar evidências de maior e menor qualidade.

Apesar dessas limitações, a síntese evidencia que a compreensão da pré-eclâmpsia exige a integração de aspectos embriológicos, vasculares, imunológicos, oxidativos, histopatológicos, angiogênicos e clínicos. A placenta exerce função central na maioria dos modelos fisiopatológicos, mas os mecanismos envolvidos variam conforme o fenótipo e as características maternas. Essa perspectiva evita uma interpretação excessivamente linear da doença e reforça a importância de estratégias individualizadas de rastreamento, diagnóstico, monitoramento e acompanhamento após a gestação.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa evidenciou que a pré-eclâmpsia constitui uma síndrome gestacional multissistêmica, heterogênea e multifatorial, na qual a disfunção placentária desempenha papel central, especialmente nas formas de início precoce e associadas à insuficiência placentária. As evidências analisadas indicam que alterações na decidualização, na invasão do trofoblasto extraviloso e no remodelamento das artérias espiraladas podem comprometer a circulação uteroplacentária, favorecendo perfusão reduzida ou instável, episódios de hipóxia e reoxigenação, estresse oxidativo, inflamação e desequilíbrio angiogênico. A interação entre esses mecanismos contribui para o estresse do sinciciotrofoblasto, a liberação de mediadores placentários e o desenvolvimento da disfunção endotelial sistêmica relacionada às manifestações maternas e fetais da doença.

Os achados histopatológicos, como má perfusão vascular materna, infartos placentários, aterose aguda, hipoplasia vilosa distal e maturação vilosa acelerada, representam importantes evidências morfológicas do comprometimento uteroplacentário. Entretanto, essas alterações não são exclusivas da pré-eclâmpsia, não estão presentes em todos os casos e devem ser interpretadas em conjunto com a idade gestacional, o crescimento fetal e as condições clínicas maternas. Da mesma forma, a deposição excessiva de fibrina deve ser avaliada conforme sua extensão e distribuição, não sendo considerada, isoladamente, um marcador específico da doença.

Entre os biomarcadores investigados, o fator de crescimento placentário (PlGF), a tirosina-quinase 1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1) e a razão sFlt-1/PlGF apresentam as evidências clínicas mais consistentes. Esses marcadores podem auxiliar na avaliação de gestantes com suspeita de pré-eclâmpsia, na estimativa do risco em curto prazo e no planejamento do acompanhamento obstétrico. Contudo, não substituem os critérios clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos, nem devem ser utilizados isoladamente para confirmar o diagnóstico ou determinar a antecipação do parto. Sua aplicação deve considerar a idade gestacional, o ensaio laboratorial utilizado e o contexto assistencial.

As abordagens transcriptômicas, epigenômicas, proteômicas, metabolômicas e de sequenciamento de célula única ampliaram a compreensão da heterogeneidade celular e molecular da placenta. Essas tecnologias vêm identificando assinaturas relacionadas à diferenciação trofoblástica, à angiogênese, à inflamação e ao estresse placentário, além de potenciais biomarcadores circulantes, como microRNAs e vesículas extracelulares. Apesar dos resultados promissores, a maioria dessas estratégias permanece no campo experimental e translacional, necessitando de padronização metodológica, validação externa e demonstração de benefício clínico antes de sua incorporação rotineira.

Do ponto de vista assistencial, os resultados reforçam a importância de uma avaliação integrada, que considere fatores de risco maternos, pressão arterial, sintomas, exames laboratoriais, avaliação ultrassonográfica, Doppler fetoplacentário e, quando indicados, biomarcadores angiogênicos. Essa abordagem pode favorecer o reconhecimento oportuno da doença, a estratificação do risco e o acompanhamento individualizado da gestante e do feto. Também se destaca a necessidade de continuidade dos cuidados após a gestação, considerando o maior risco cardiovascular e renal observado em mulheres com histórico de pré-eclâmpsia.

Conclui-se que o desenvolvimento placentário adequado constitui um dos principais determinantes da evolução fisiológica da gestação e que alterações nesse processo participam de maneira relevante da fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Entretanto, a diversidade dos fenótipos demonstra que a doença não pode ser explicada por um único mecanismo. Permanecem lacunas relacionadas à identificação de biomarcadores mais precoces, à diferenciação molecular dos fenótipos, à padronização das tecnologias multiômicas e ao desenvolvimento de intervenções terapêuticas direcionadas. Dessa forma, novos estudos clínicos, experimentais e translacionais são necessários para ampliar a compreensão da biologia placentária e aprimorar as estratégias de prevenção, diagnóstico, monitoramento e manejo da pré-eclâmpsia.

REFERÊNCIAS

Admati, I., Skarbianskis, N., Hochgerner, H., Ophir, O., Weiner, Z., Yagel, S., Solt, I., & Zeisel, A. (2023). Two distinct molecular faces of preeclampsia revealed by single-cell transcriptomics. Med, 4(10), 687–709.e7. https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.07.005

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics & Gynecology, 135(6), e237–e260. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891

Arutyunyan, A., Roberts, K., Troulé, K., Wong, F. C. K., Sheridan, M. A., Kats, I., Garcia-Alonso, L., Velten, B., Hoo, R., Ruiz-Morales, E. R., Sancho-Serra, C., Shilts, J., Handfield, L.-F., Marconato, L., Tuck, E., Gardner, L., Mazzeo, C. I., Li, Q., Kelava, I., . . . Vento-Tormo, R. (2023). Spatial multiomics map of trophoblast development in early pregnancy. Nature, 616(7955), 143–151. https://doi.org/10.1038/s41586-023-05869-0

Brouwers, L., de Gier, S., Vogelvang, T. E., Veerbeek, J. H. W., Franx, A., van Rijn, B. B., & Nikkels, P. G. J. (2024). Prevalence of placental bed spiral artery pathology in preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. Placenta, 156, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.08.010

Burton, G. J., Redman, C. W., Roberts, J. M., & Moffett, A. (2019). Pre-eclampsia: Pathophysiology and clinical implications. BMJ, 366, l2381. https://doi.org/10.1136/bmj.l2381

Burwick, R. M., & Rodriguez, M. H. (2024). Angiogenic biomarkers in preeclampsia. Obstetrics & Gynecology, 143(4), 515–523. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005532

Chappell, L. C., Cluver, C. A., Kingdom, J., & Tong, S. (2021). Pre-eclampsia. The Lancet, 398(10297), 341–354. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7

Choi, E.-S., Jung, Y. M., Kim, D., Cho, S. E., Park, E. S., Park, C.-W., Park, J. S., Jun, J. K., & Lee, S. M. (2024). Long-term cardiovascular outcome in women with preeclampsia in Korea: A large population-based cohort study and meta-analysis. Scientific Reports, 14, 7480. https://doi.org/10.1038/s41598-024-57858-6

Cruickshank, T., MacDonald, T. M., Walker, S. P., Keenan, E., Dane, K., Middleton, A., Kyritsis, V., Myers, J., Cluver, C., Hastie, R., Bergman, L., Garcha, D., Cannon, P., Murray, E., Nguyen, T. V., Hiscock, R., Pritchard, N., Hannan, N. J., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. J. (2021). Circulating growth differentiation factor 15 is increased preceding preeclampsia diagnosis: Implications as a disease biomarker. Journal of the American Heart Association, 10(16), e020302. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020302

Duhig, K. E., Myers, J., Seed, P. T., Sparkes, J., Lowe, J., Hunter, R. M., Shennan, A. H., Chappell, L. C., & PARROT Trial Group. (2019). Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: A multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. The Lancet, 393(10183), 1807–1818. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33212-4

Khashan, A. S., Evans, M., Kublickas, M., McCarthy, F. P., Kenny, L. C., Stenvinkel, P., Fitzgerald, T., & Kublickiene, K. (2019). Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. PLOS Medicine, 16(7), e1002875. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002875

Khong, T. Y., Mooney, E. E., Ariel, I., Balmus, N. C. M., Boyd, T. K., Brundler, M.-A., Derricott, H., Evans, M. J., Faye-Petersen, O. M., Gillan, J. E., Heazell, A. E. P., Heller, D. S., Jacques, S. M., Keating, S., Kelehan, P., Maes, A., McKay, E. M., Morgan, T. K., Nikkels, P. G. J., . . . Gordijn, S. J. (2016). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 140(7), 698–713. https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC

Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., Yu, K. F., Maynard, S. E., Sachs, B. P., Sibai, B. M., Epstein, F. H., Romero, R., Thadhani, R., Karumanchi, S. A., & CPEP Study Group. (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. The New England Journal of Medicine, 355(10), 992–1005. https://doi.org/10.1056/NEJMoa055352

Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K.-H., England, L. J., Yu, K. F., Schisterman, E. F., Thadhani, R., Sachs, B. P., Epstein, F. H., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. The New England Journal of Medicine, 350(7), 672–683. https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884

Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., Kenny, L. C., McCarthy, F., Myers, J., Poon, L. C., Rana, S., Saito, S., Staff, A. C., Tsigas, E., & von Dadelszen, P. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertension, 27, 148–169. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008

Maynard, S. E., Min, J.-Y., Merchan, J., Lim, K.-H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T. A., Morgan, J. P., Sellke, F. W., Stillman, I. E., Epstein, F. H., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. The Journal of Clinical Investigation, 111(5), 649–658. https://doi.org/10.1172/JCI17189

National Institute for Health and Care Excellence. (2022, July 27). PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia (HealthTech Guidance No. 630). https://www.nice.org.uk/guidance/htg630

O'Gorman, N., Wright, D., Poon, L. C., Rolnik, D. L., Syngelaki, A., de Alvarado, M., Carbone, I. F., Dutemeyer, V., Fiolna, M., Frick, A., Karagiotis, N., Mastrodima, S., de Paco Matallana, C., Papaioannou, G., Pazos, A., Plasencia, W., & Nicolaides, K. H. (2017). Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: Comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 49(6), 756–760. https://doi.org/10.1002/uog.17455

Okae, H., Toh, H., Sato, T., Hiura, H., Takahashi, S., Shirane, K., Kabayama, Y., Suyama, M., Sasaki, H., & Arima, T. (2018). Derivation of human trophoblast stem cells. Cell Stem Cell, 22(1), 50–63.e6. https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.11.004

Paramsothy, A., Hegvik, T.-A., Engeland, A., Bjørge, T., Egeland, G. M., & Klungsøyr, K. (2023). Fetal exposure to preeclampsia and later risk of cardiometabolic disorders: A population-based cohort study. Hypertension, 80(11), e158–e166. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20682

Redline, R. W., Ravishankar, S., Bagby, C. M., Saab, S. T., & Zarei, S. (2021). Four major patterns of placental injury: A stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. Modern Pathology, 34(6), 1074–1092. https://doi.org/10.1038/s41379-021-00747-4

Redman, C. W. G., & Staff, A. C. (2015). Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 213(4 Suppl.), S9.e1–S9.e4. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.003

Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2009). The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme. Placenta, 30(Suppl. A), S32–S37. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009

Tomkiewicz, J., & Darmochwał-Kolarz, D. A. (2024). Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: A comprehensive review. Medical Science Monitor, 30, e944104. https://doi.org/10.12659/MSM.944104

Tsang, J. C. H., Vong, J. S. L., Ji, L., Poon, L. C. Y., Jiang, P., Lui, K. O., Ni, Y.-B., To, K. F., Cheng, Y. K. Y., Chiu, R. W. K., & Lo, Y. M. D. (2017). Integrative single-cell and cell-free plasma RNA transcriptomics elucidates placental cellular dynamics. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114(37), E7786–E7795. https://doi.org/10.1073/pnas.1710470114

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: Updated methodology. Journal of Advanced Nursing, 52(5), 546–553. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x

World Health Organization. (2025, December 10). Pre-eclampsia. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia

Yang, J., Gong, L., Liu, Q., Zhao, H., Wang, Z., Li, X., Tian, W., & Zhou, Q. (2023). Single-cell RNA-seq reveals developmental deficiencies in both the placentation and the decidualization in women with late-onset preeclampsia. Frontiers in Immunology, 14, 1142273. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1142273

Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., Olovsson, M., Brennecke, S. P., Stepan, H., Allegranza, D., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., & Verlohren, S. (2016). Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. The New England Journal of Medicine, 374(1), 13–22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838

Zur, R. L., McLaughlin, K., Aalto, L., Jiang, Y., Huszti, E., Parks, W. T., & Kingdom, J. C. (2024). Phenotypes of maternal vascular malperfusion placental pathology and adverse pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 131(11), 1515–1523. https://doi.org/10.1111/1471-0528.17837