



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
MESTRADO EM GENÉTICA

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À PRÉ-ECLÂMPSIA:  
TENDÊNCIAS NA PRODUÇÃO CIENTÍFICA**

TÚLIO SÉRGIO DE OLIVEIRA

Goiânia-GO

2016



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
MESTRADO EM GENÉTICA

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À PRÉ-ECLÂMPZIA:  
TENDÊNCIAS NA PRODUÇÃO CIENTÍFICA**

TÚLIO SÉRGIO DE OLIVEIRA

**Orientadora:** Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Genética, pela Pontifícia Universidade Católica - PUC Goiás.

Goiânia-GO

2016

O48p Oliveira, Túlio Sérgio de  
Polimorfismo genéticos associados à pré-eclâmpsia  
[ manuscrito ]: tendências na produção científica/  
Túlio Sérgio de Oliveira.-- 2016.  
55 f.; 30 cm

Texto em português com resumo em inglês  
Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade  
Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto  
Senso em Genética Goiânia, 2016  
Inclui referências f.49-55

1. Toxemias gravídicas - (subd. geog.). 2. Pré-eclâmpsia.  
3. Polimorfismo (Genética). 4. Genética de populações.  
5. Hipertensão na gravidez - (subd. geog.). I.Rodrigues,  
Flávia Melo. II.Pontifícia Universidade Católica de Goiás.  
III. Título.

CDU:618.3-008.331.1(043)



**PUC  
GOIÁS**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

Av. Universitária, 1069 • Setor Universitário  
Caixa Postal 86 • CEP 74605-010  
Goiânia • Goiás • Brasil  
Fone: (62) 3946.1070 • Fax: (62) 3946.1070  
www.pucgoias.edu.br • prope@pucgoias.edu.br

ATA COMPLEMENTAR Nº 123/2016

MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

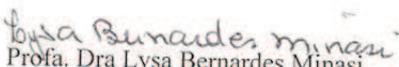
DISCENTE: TULIO SÉRGIO DE OLIVEIRA

DEFENDIDA EM 24 DE JUNHO DE 2016 E Aprovado COM CONCEITO.....B

O título foi alterado  não ( ) sim \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

  
Profa Dra. Flávia Melo Rodrigues  
(Presidente)

  
Profa. Dra Lysa Bernardes Minasi  
PUC Goiás

  
Profa. Dra. Rosane Ribeiro Figueiredo Alves  
Membro externo-UFG

## AGRADECIMENTOS

Quando olho para trás e sinto o que vivi, nestes dois anos, vem-me a vontade de agradecer:

A Deus, que sempre guiou meus caminhos e acompanhou todos os desafios e vitórias que conquistei.

Aos meus pais, **Benedito Dias de Oliveira** e **Otilia Silva de Oliveira**, que sempre me apoiaram e, muitas vezes, renunciaram aos seus sonhos para a realização dos meus.

Aos meus irmãos, **Euler, Saulo, Marcia, André e Marco Luciano**, amor incondicional.

A professora Dra. **Flávia Melo Rodrigues**, pela atenciosa orientação, por todas as instruções e ensinamentos;

Aos professores: Dr. **Aparecido Divino da Cruz**, pela confiança e apoio nos momentos em que mais precisei e a professora e Mestre **Luiza Emylse Rosado Schmaltz**, a quem devo minha formação na obstetrícia.

Aos professores Dr. **Lino Carlos Borges**, Dra. **Abadia Reis Nascimento** e Dra. **Marilúcia Lago**, por terem me influenciado diretamente a cursar o mestrado, a todos devo minha formação e respeito;

A professora Dra. **Rosane Figueiredo Alves**, por aceitar fazer parte da minha banca de defesa.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	v
LISTA DE FIGURAS .....	vii
LISTA DE QUADROS .....	viii
LISTA DE TABELAS .....	ix
LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS .....	x
1. Resumo .....	11
2. Abstract .....	12
3. INTRODUÇÃO .....	13
4. REVISÃO BIBLIOGRAFICA .....	16
4.1. Fatores de risco .....	16
4.2. Etiologia .....	17
4.3. Fisiopatologia .....	20
4.4. Diagnóstico .....	22
4.5. Classificao .....	23
4.6. Conduta .....	24
4.7. Predisposio genética .....	25
4.8. Genes associados a Pr-eclâmpsia .....	25
4.9. Cienciometria .....	28
5. OBJETIVOS .....	30
5.1. Objetivo Geral .....	30
5.2. Objetivos específicos.....	30
6. MATERIAL E MÉTODOS .....	31
7. RESULTADO E DISCUSSÃO .....	33
8. CONCLUSOES .....	49
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	50

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribuição quantitativa de estudos sobre polimorfismo genético em pré-eclâmpsia por ano. ....	34
<b>Figura 2.</b> Números de publicações por primeiro autor nos artigos selecionados .....	35
<b>Figura 3.</b> Quantidade de artigos publicados sobre polimorfismo genético em pré-eclâmpsia, por área do conhecimento.....	36
<b>Figura 4.</b> Tipos de estudos quanto à forma: revisão ou artigo de pesquisa.....	37
<b>Figura 5.</b> Países que publicaram três ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia.....	41
<b>Figura 6.</b> Frequência dos idiomas dos artigos que publicaram sobre pré-eclâmpsia .....	42
<b>Figura 7.</b> Técnicas Moleculares usadas nas pesquisas sobre pré-eclâmpsia .....	47
<b>Figura 8.</b> Polimorfismos genéticos estudados que mostraram associação significativa ou não com a pré-eclâmpsia. ....	48

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Loci associados à pré-eclâmpsia descritos nos artigos estudados.....	43
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Artigos publicados em revistas científicas.....	38
<b>Tabela 2.</b> Instituições que publicaram três ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia.....	39

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ACVR2A - Receptor de activina A tipo 2

CID - Codigo Internacional de Doenas.

CIUR - Crescimento intrauterino restrito.

CRHBP - Proteína ligadora do hormônio liberador de corticotrofina.

DHEG - Doena hipertensiva especifica da gestao.

DNA - cido desoxirribonucleico.

eNOS - óxido nítrico sintase endotelial.

ERAP1 - Aminopeptidase 1 do retículo endoplasmático.

ERAP2 - Aminopeptidase 2 do retículo endoplasmático.

FAN - Fator Antinuclear.

FLT1 - Fator de crescimento do endotélio vascular.

HELLP - Hemólise, elevao das enzimas hepáticas e plaquetopenia.

HLA- Antígeno leucocitário humano.

PCR - Reao da Polimerizao em Cadeia.

PG- Prostaglandinas.

PIGF - fator de crescimento placentário.

RFLP - Polimorfismo no Comprimento de Fragmentos de Restrio.

RT-PCR - Reao da polimerizao em cadeia em tempo real.

SAF - Síndrome do anticorpo anti-fosfolipideo.

s-Eng- endoglina solúvel.

sFlt1 - Receptor solúvel do fator de crescimento do endotélio vascular tipo 1.

SNP - Polimorfismo de nucleotídeo nico.

TXA - Tromboxano.

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular.

## 1. RESUMO

Pré-eclâmpsia é uma patologia exclusiva da gravidez, caracterizada por hipertensão arterial e proteinúria após 20 semanas de gestação. Sua prevalência é de 8% em gestações únicas e 14% em gestações gemelares. Possui etiopatogenia desconhecida até o momento. Atualmente é aceito que fatores genéticos são importantes no desenvolvimento da doença, devido ao aumento do risco em gestantes com histórico familiar, pré-eclâmpsia em gestação anterior e em parceiro cujas mães ou parceiras anteriores possuem histórico de pré-eclâmpsia. A pré-eclâmpsia figura como principal causa de mortalidade materna no Brasil e por essa razão, seu estudo é de grande interesse em saúde pública. O objetivo deste estudo foi identificar as publicações científicas, durante o período de 2005 a 2015, presentes na plataforma SCOPUS sobre pré-eclâmpsia e possíveis associações com alterações genéticas. Foram realizadas diferentes abordagens de avaliação sobre os artigos, utilizando como método, a cienciometria. Como resultados, observamos um aumento significativo de pesquisas e publicações sobre polimorfismo na pré-eclâmpsia, com prevalência de autores, publicações e instituições de países desenvolvidos e uma associação significativa de 45 polimorfismos de genes com a pré-eclâmpsia. Observamos que os polimorfismos de genes e a relação entre eles, ainda não está esclarecido, necessitando estudos complementares para se obter resultados mais consistentes.

**Palavras-Chave:** preeclampsia, polymorphism, SNPs, Cienciometria.

## 2. ABSTRACT

Preeclampsia is an exclusive pathology of pregnancy, characterized by hypertension associated with proteinuria. It occurs after 20 weeks of pregnancy. Its prevalence is 8% in singleton pregnancies and 14% in twin pregnancies. It has an unknown etiology up to date. It is currently accepted that genetic factors are important in the development of preeclampsia due to the increased risk in women with family history of preeclampsia, with a history of preeclampsia in a previous pregnancy and on those with partners whose mothers or previous partner have a history of preeclampsia. Preeclampsia figures as the main cause of maternal mortality in Brazil and for this reason, its study is of great interest to public health. The objective of this study was to identify the scientific publications about on preeclampsia and possible associations with genetic alterations during the period of 2005-2015, in the Scopus platform. Different approaches were carried out to evaluate the articles, using as a method, scientometrics. As a result, we observed a significant increase in research and publications on polymorphism in preeclampsia, with a prevalence of authors, publications and institutions of developed countries and a significant association of 45 polymorphisms of genes with preeclampsia.

We observed that polymorphisms of genes and the relationship between them is not clear and needs further studies to obtain more results that are consistent.

**Keywords:** Preeclampsia, Polymorphism, SNPs, Scientometrics.

### 3. INTRODUÇÃO

Pré-eclâmpsia é uma doença que se caracteriza pelo surgimento de hipertensão arterial e proteinúria após 20 semanas de gestação, em pacientes previamente normotensas (Zugaib, 2016). É a principal causa de morte materna no Brasil, ocasionando 13,8 óbitos por 100.00 nascidos vivos e com prevalência de 5 a 8% das gestações únicas e 14% das gemelares (Gonçalves Dias, 2015; Serruya, 2012; Ferraz 2012). Estes altos índices de mortalidade materna são devidos, principalmente, às complicações maternas como: coagulação intravascular disseminada, síndrome de HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), edema pulmonar, insuficiência renal aguda, descolamento prematuro da placenta, eclâmpsia, complicações hepáticas, tromboembolismo, entre outras (Uribe, 2000). Existem fatores de risco que aumentam a probabilidade do aparecimento dessa patologia como nuliparidade, diabetes mellitus; história familiar, hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia em gestação anterior, entre outras (Johnson, 2013; Zugaib, 2016).

A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica com etiologia desconhecida (Montenegro, 2011). Admite-se que ocorra vaso espasmo generalizado, lesão endotelial e adaptação trofoblástica inadequada (Zugaib, 2016). Existem várias teorias tentando explicar a etiopatogenia. Algumas dessas teorias são apresentadas a seguir.

Teoria da deficiência da invasão trofoblástica. Na gestação normal, as células do citotrofoblasto da placenta em desenvolvimento migram, através da decídua e parte do miométrio para invadir o endotélio e a túnica média das artérias espiraladas maternas que são transformadas em vasos de baixa resistência. Na pré-eclâmpsia essa invasão é inadequada ou ausente, mantendo a resistência nos vasos, provocando isquemia e diminuição fluxo sanguíneo (Moreira de Sá, 2015; Montenegro, 2011). Também durante a diferenciação, normalmente os trofoblastos invasores alteram sua expressão de moléculas de adesão daquelas que são características de células epiteliais para as que são características de células endoteliais, através da pseudovasculogênese. Os trofoblastos obtidos de gestantes portadoras de pré-eclâmpsia não apresentam o aumento da expressão de moléculas de adesão (Zugaib, 2016). A placentação defeituosa, também pode resultar em hipoperfusão, hipóxia e isquemia, liberando vários fatores de inflamação na circulação materna que alteram a função endotelial levando a sinais e sintomas da placenta (Lima, 2009).

Imunologia no desenvolvimento trofoblástico. HLA-G (Human leukocyte antigen), que são proteínas do sistema MHC classe I (major histocompatibility complex), produzidas pelo embrião e células do Timo, participam do mecanismo de aceitação imunológica do

embrião semialogênico pelo organismo materno que protege o trofoblasto dos efeitos citotóxicos mediados pelos linfócitos T natural Killer. Paciente que desenvolve pré-eclâmpsia apresenta diminuição das proteínas HLA-G (MOREIRA DE SÁ, 2015; TORRES, 1996). Dentre os fatores epidemiológicos que evidenciam fatores imunológicos é o fato da doença ser mais frequente em nulíparas e também quando há troca de parceiro sua incidência aumenta (ZUGAIB, 2016; MOREIRA DE SÁ, 2015).

Lesão endotelial e alterações inflamatórias. Observa-se uma resposta inflamatória exacerbada que dificulta a placentação fisiológica. Os possíveis mecanismos: excesso de carga antigênica fetal e ausência de anticorpos bloqueadores com efeito protetor contra a imunidade celular materna, a ativação de polimorfo nucleares e do complemento, além da liberação de citocinas citotóxicas e Interleucinas (WANG X, 2014; LIMA, 2009). O desequilíbrio entre a quantidade dos dois tipos de linfócitos T, com predomínio dos linfócitos T helper 1(Th1), que produzem citocinas, podem favorecer a instalação de pré-eclâmpsia (Vazquez, 2004).

Fatores relacionados à angiogênese. O equilíbrio entre os fatores angiogênicos (VEGF e PlGF) e antiangiogênicos (sFlt1), que são produzidos predominantemente pela placenta, é que promove o desenvolvimento fisiológico da placenta. O receptor sFlt1 (soluble FMS – like tyrosine kinase 1), possibilita a ligação com VEGF (fator de crescimento endovascular) e PlGF (fator de crescimento placentar), funcionando como mecanismo de expansão vascular para o desenvolvimento da unidade útero placentária. Estudos sugerem que mulheres com pré-eclâmpsia apresentam níveis mais elevados de sFlt1 e endoglina solúvel (s-Eng) e mais baixos de PlGF e VEGF quando comparados a mulheres com gestação sem complicações (ZUGAIB, 2016).

Predisposição genética. É observado, por exemplo, aumento do risco em gestantes com histórico familiar, com história de pré-eclâmpsia em gestação anterior e em parceiro cujas mães ou parceiras anteriores com histórico de pré-eclâmpsia, reforçando a hipótese que existe um componente genético influenciando o desenvolvimento dessa patologia (MOREIRA DE SÁ, 2015).

Esse tipo de predisposição familiar, que não segue os padrões do heredograma em herança de um único gene, sugere que a pré-eclâmpsia é uma doença complexa, onde os fatores genéticos relacionados à sua origem são múltiplos, associando dois ou mais genes entre si (herança poligênica) ou associação desses genes com o meio ambiente (herança

multifatorial) onde a heterogeneidade genética do indivíduo determina diferentes respostas a um fator externo (Zugaib, 2016; Nussbaum, 2008)

No sequenciamento do genoma humano foram identificados muitos genes associados a diferentes patologias. Para a seleção de genes candidatos ao envolvimento de determinada doença deve relacioná-lo ao mecanismo fisiopatológico com essa patologia (NUSSBAUM, 2008).

Na pré-eclâmpsia buscamos identificar genes associados à fisiopatologia explicada anteriormente. Nesse trabalho analisamos artigos disponíveis na plataforma SCOPUS, e utilizamos a cienciometria para quantificar e qualificar os artigos revisados, na tentativa de identificar genes de susceptibilidade materna à pré-eclâmpsia.

## **4. REVISÃO BIBLIOGRAFICA**

A pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva, classificada juntamente com outros distúrbios denominados como Hipertensão na Gravidez (Pré-eclâmpsia, eclampsia, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia ou eclampsia associada hipertensão crônica e hipertensão transitória) (Zugaib, 2016).

A pré-eclâmpsia se caracteriza pelo desenvolvimento de pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 e pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 associadas à proteinúria após 20 semanas de gestação. Proteinúria definida como 0,3 g/L em urina de 24 horas ou pelo menos +1 pelo método quantitativo de fita. Figura entre as principais causas de mortalidade materna no mundo e primeira causa de mortalidade na América Latina e Caribe (Ferraz, 2012; Lait Morse, 2011).

A Organização Mundial de Saúde estima que a cada 7 minutos, morra uma mulher por complicações hipertensivas. No Brasil, a mortalidade materna, segundo dados do Ministério da Saúde em 2010, foi de 68 por 100.000 nascidos vivos. A pré-eclâmpsia é a principal causa de morte materna direta (40,6% dos óbitos), ocasionando 13,8 óbitos por 100.00 nascidos vivos e com prevalência entre 5 a 8 em nulíparas 3 a 7% e múltiparas 18% (Gonçalves Dias, 2015; Serroya, 2012).

### **4.1. Fatores de risco**

Entre fatores epidemiológicos e clínicos, os de maior risco são: nuliparidade, nível socioeconômico desfavorável, idade materna avançada, hipertensão arterial, história familiar, obesidade, gestação múltipla, doença trofoblástica gestacional, pré-eclâmpsia em gestação pregressa, diabetes mellitus, doença renal, colagenoses e trombofilias. Epidemiologicamente a maior distribuição se observa nos extremos de idade reprodutiva, abaixo dos 18 e acima dos 40 anos (MOREIRA DE SÁ, 2015; JOHNSON, 2013). Como a primeira gestação ocorre com mais frequência em mulheres jovens, a maior frequência se dá nesse grupo etário. Nas de idade mais avançada a presença de hipertensão essencial favorece a instalação da pré-eclâmpsia; em relação à predisposição hereditária, embora alguns autores tenham atribuído a participação de polimorfismos de alguns genes, os resultados ainda permanecem inconsistentes; na obesidade quanto maior o valor do índice de massa corporal maior é o risco (GONÇALVES DIAS, 2015; ZHAO, 2013). O mecanismo poderia estar relacionado com a presença de intolerância à glicose; a presença de hidropsia fetal aumenta a frequência de pré-eclâmpsia, sendo de causa imunológica ou não; as trombofilias é fator de risco para pré-

eclâmpsia, sendo forma adquiridas (síndrome antifosfolípide) ou hereditária (mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiências das proteínas C e S, deficiência de antitrombina e hiper-homocisteinemia) (Zugaib, 2016; Moreira de Sá, 2015).

#### **4.2. Etiologia**

A etiologia é desconhecida, o que dificulta sua prevenção primária. Existem teorias que buscam explicar a patologia. Algumas dessas teorias são apresentadas a seguir.

##### **Deficiência da invasão trofoblástica**

A placenta desenvolve-se primariamente de células denominadas trofoblastos que se diferenciam em dois tipos: citotrofoblasto e sincitiotrofoblasto. Este segundo tipo celular seria responsável pela invasão da decídua e das artérias espiraladas, essa invasão leva um alargamento do diâmetro do vaso em até seis vezes. Emigração trofoblástica ocorre em duas ondas: nos trimestres primeiro e segundo. Na primeira onda ocorre a destruição da capa musculoelástica das artérias espiraladas no segmento decidual e a segunda onda atua no segmento miometrial. Essas ondas transformam as artérias em vasos de baixa resistência (Zugaib, 2016). Acredita-se que na pré-eclâmpsia, a segunda onda de migração trofoblástica não ocorra ou se dê de forma incompleta. Os vasos permanecem estreitos com alta resistência e conseqüentemente isquemia placentária. Este evento isquêmico leva a injúria do endotélio vascular. O endotélio lesado, promove a coagulação e aumenta sua sensibilidade aos agentes vasopressores. A produção placentária de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina) reduzida e a de vasoconstritoras (tromboxano A<sub>2</sub>) está aumentada, promovendo vasoconstrição, agregação plaquetária e sensibiliza os vasos à ação da angiotensina II e da noradrenalina (espasmo arteriolar placentário e sistêmico). A lesão endotelial aumenta a reatividade vascular provocando hipertensão arterial e também favorece a deposição de fibrina nos leitos vasculares provocando coagulação intravascular disseminada (Zugaib, 2016; Ren, 2015). As lesões características da eclâmpsia, em grande parte, seriam devido à trombose de arteríolas e capilares por todo o organismo, particularmente no fígado, rins, cérebro e placenta. A permeabilidade vascular se encontra aumentada, provocando edema periférico generalizado (Zugaib, 2016; Moreira de Sá, 2015).

##### **Fatores imunológicos**

Dentre os fatores epidemiológicos que evidenciam fatores imunológicos é o fato da doença ser mais frequente em nulíparas e também quando há troca de parceiro, sua incidência

aumenta. A maioria dos estudos em pacientes submetidos a reprodução assistida com uso de ovoduação relata uma frequência entre 20 a 50% de pré-eclâmpsia. Supõe-se que a exposição prévia a um mesmo antígeno paterno tenha efeito protetor e um antígeno diferente, um efeito contrário (Zugaib, 2016; Alves 2007).

Os possíveis mecanismos seria o excesso de carga fetal antigênica fetal, a ausência de anticorpos bloqueadores que teriam um efeito protetor contra a imunidade celular materna, a ativação de polimorfonucleares e do complemento, além da liberação de citocinas citotóxicas e interleucinas. O desequilíbrio provocado com o predomínio de dos linfócitos T helper 2 em relação aos linfócitos T helper 1, que produzem citocinas, poderia favorecer a instalação da pré-eclâmpsia (Vazquez, 2004; Lima, 2009; Best, 2012).

### **Lesão endotelial e alterações inflamatórias**

O tecido mais afetado na pré-eclâmpsia sugere ser o endotélio vascular da placenta. O endotélio é uma estrutura vascular complexa e tem como várias funções: prevenção da coagulação sanguínea, controle tônus vascular, mediação de trocas entre os espaços intra e extravascular e produção substâncias vasoativas.

Diante da lesão endotelial provocada pela pré-eclâmpsia a produção de substâncias vasodilatadoras (prostaciclina e óxido nítrico) diminui; com o aumento da resistência vascular, observa-se a liberação de citocinas e prostaglandinas pró-inflamatórias inicia-se um processo de estresse oxidativo, provocando o aumento da permeabilidade capilar (Wang, 2014; Ren, 2015); aumento da produção substâncias vasoconstritoras (endotelina e fatores pró-coagulantes como fator ativador XII e fator tecidual); extravasamento de proteínas sanguíneas para o terceiro espaço (proteinúria), diminuindo a pressão coloidosmótica há perda também de líquido para o terceiro espaço provocando edema e conseqüentemente hemoconcentração (Zugaib, 2016; Moreira de Sá, 2015)

### **Fatores ligados a angiogênese**

O equilíbrio entre os fatores angiogênicos como o VEGF (fator de crescimento endovascular) e PlGF (fator de crescimento placentário) e antiangiogênicos como o sFlt1 (receptor solúvel FMS – like tyrosine kinase 1), que são produzidos predominantemente pela placenta, é que promove o desenvolvimento fisiológico da placenta. O receptor sFlt1, possibilita a ligação com VEGF e PlGF, funcionando como mecanismo de expansão vascular para o desenvolvimento da unidade útero placentária. Estudos sugerem que mulheres com pré-eclâmpsia apresentam níveis mais elevados de sFlt1 e endoglina solúvel (s-Eng) e mais

baixos de PIGF e VEGF quando comparados a mulheres com gestação sem complicações. Os níveis circulantes de sFlt1 e PIGF mostram-se alterados várias semanas antes do aparecimento da manifestação clínica da doença e tem correlação com a gravidade da doença (Moreira de Sá, 2015).

### **Estresse**

Em situações de estresse o risco relativo de pré-eclâmpsia é maior, segundo estudos epidemiológicos. Fatores emocionais sugerem que interferem no sistema imunológico, provocando a deposição de imunocomplexos, alterando assim o processo de placentação fisiológica, alterando o fluxo sanguíneo normal, conseqüente formação de radicais livres e lesão endotelial (Zugaib, 2016).

### **Predisposição genética**

Os fatores genéticos na etiologia da pré-eclâmpsia é reconhecida. É observado por exemplo aumento do risco em gestantes com histórico familiar (duas a cinco vezes maior que mulheres sem histórico familiar), com história de pré-eclâmpsia em gestação anterior (risco de sete vezes maior) e em parceiro cujas mães ou parceiras anteriores com histórico de pré-eclâmpsia. (Valenzuela, 2012).

O mecanismo de herança ainda é desconhecido, vários polimorfismos gênicos (fator de necrose tumoral, linfotóxina alfa, interleucina -1 beta) já foram associados à pré-eclâmpsia, assim como uma variante do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (Lima, 2009; Wang, 2014). Observou-se uma relação do alelo Thr174met do gene do angiotensinógeno com pré-eclâmpsia, também foram avaliados placentas de pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia comparadas com pacientes normotensas, observaram relação com 58 genes com diversas funções, mostrando que essa etiologia genética tem alto grau de complexidade. (Zugaib, 2016).

Esse tipo de predisposição familiar, que não segue os padrões do heredograma em herança de um único gene, sugere que a pré-eclâmpsia é uma doença complexa, onde os fatores genéticos relacionados à sua origem são múltiplos, associando dois ou mais genes entre si (herança poligênica) ou associação desses genes com o meio ambiente (herança multifatorial) onde a heterogeneidade genética do indivíduo determina diferentes respostas a um fator externo (Zugaib, 2016; Nussbaum, 2008)

## **4.3. Fisiopatologia**

### **Alterações renais**

A lesão característica da pré-eclâmpsia é a endoteliose capilar glomerular, com glomérulos alongados, edemaciados, vacuolizados, hipertrofia das células endoteliais com obstrução relativa da luz. A taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal sofrem prejuízo com diminuição da filtração. A lesão provoca fuga de líquidos e consequente hemoconcentração. A permeabilidade pode aumentar perda de proteínas, hemoglobinas e transferrina. O processo pode evoluir para insuficiência renal aguda decorrente de necrose cortical e tubular. Essas alterações renais podem levar a uma diminuição de excreção de uratos, elevando o ácido úrico sérico. Também a hipocalciúria tem relação com a pré-eclâmpsia (Zugaib, 2016; Moreira de Sá, 2015).

### **Alterações hematológicas**

Observa-se hemococentração progressiva relativo à perda de líquido para o terceiro espaço; a trombocitopenia pode ocorrer e se tornar o bastante grave e colocar em risco a coagulabilidade sanguínea, podendo evoluir para síndrome de HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes levels and a low platelet count (Zugaib, 2016); atividade antitrombina e fibronectina podem se alterar; o estado de hipercoagulabilidade pode ser demonstrado pela diminuição da AT III e proteínas C e S. Evidências histológicas e hematológicas indicam que a coagulação intravascular disseminada pode ocorrer (Sibai, 2005; Moreira de Sá, 2015).

### **Alterações hepáticas**

O vaso espasmo e o depósito de fibrinas poderia provocar dano tecidual. Frequentemente ocorre dois tipos de lesões: hemorragias periportais podendo evoluir para necrose hemorrágica periportal. O sangramento pode estender até a cápsula de Glisson, formando hematoma subcapsular que em casos extremos poder romper e provocar choque hipovolêmico com hemorragia para a cavidade peritoneal. A elevação dos níveis séricos de transaminases é o reflexo de tais lesões. O aumento das enzimas hepáticas associado trombocitopenia e hemólise caracteriza a síndrome de HELLP (Sibai, 2005).

### **Alterações cerebrais**

Os fluxos sanguíneos das artérias cerebral média e posterior, avaliados por dopplervelocimetria e ressonânciamagnética, estão aumentados em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia em comparação com gestantes normotensas. As manifestações mais graves da pré-eclâmpsia no sistema nervoso central são convulsões devido à eclâmpsia e acidente vascular cerebral hemorrágico. Antes dessas complicações, ocorre edema vasogênico que

frequentemente manifesta-se por alterações visuais e neurológicas (Kumar, 2008; Moreira de Sá, 2015).

### **Alterações pulmonares**

As alterações fisiopatológicas observadas na pré-eclâmpsia como aumento da permeabilidade vascular e diminuição pressão coloidosmótica, são fatores predisponentes à formação de edema com redução de trocas gasosas encontradas com frequência nessas pacientes. Um aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e uma elevação do shunt pulmonar fisiológico, associado ao aumento da pós carga devido ao vaso espasmo sistêmico, predispõe ao edema pulmonar e risco aumentado de pneumonia (Zugaib, 2016; Moreira de Sá, 2015)

### **Alterações uteroplacentárias**

O fluxo uteroplacentário encontra-se diminuído na pré-eclâmpsia, caracterizando o quadro de insuficiência uteroplacentária com aumento da resistência que poderá ser diagnosticada diretamente pela dopplervelocimetria das artérias uterinas e indiretamente pela dopplervelocimetria da artéria umbilical (Moreira de Sá, 2015; Kumar 2008).

A pressão arterial refere-se a pressão exercida pelo sangue contra as paredes das artérias. É o resultado do débito cardíaco e da resistência periférica total. Na gravidez normal, apesar do débito cardíaco estar em média aumentado em 50%, a pressão arterial não se eleva porque a resistência periférica esta diminuída devido ao desvio do fluxo sanguíneo sistêmico para a placenta e também à ação de substâncias vasodilatadoras. Na pré-eclâmpsia o volume plasmático é menor do que na gestação normal, com a lesão endotelial ocorre aumento da permeabilidade vascular com extravasamento do plasma e conseqüente edema e hemoconcentração. Com o aumento da viscosidade sanguínea ocorre os fenômenos trombóticos. Ocorre vaso espasmo generalizado, a resistência periférica total se eleva, provocando isquemia em todos os órgãos (Zugaib2016)

## **4.4. Diagnóstico**

O diagnóstico de pré-eclâmpsia deve presumido em gestantes com hipertensão arterial, proteinúria e ou edema após 20 semanas de gestação. Na hipertensão arterial, O diagnóstico é baseado no valor da pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mm Hg. Devem ser realizadas pelo menos duas aferições tomando como referência a segunda (Zugaib, 2016; Montenegro, 2011).

A paciente antes do exame, deve permanecer sentada, pelo menos 5 minutos antes da aferição. O braço da medição deverá estar à altura do coração com manguito de tamanho adequado. Edema: não é considerado um critério de diagnóstico, mas deve ser valorizado quando é depressível e generalizado, que não desaparece em repouso, associado a hipertensão arterial e ganho de peso exagerado (>1000g/semana).

Proteinúria como critério de diagnóstico quando igual ou superior a 300 mg em urina coleta durante 24 horas, na relação proteína/creatinina >0,3 em amostra isolada de urina ou em fita indicadora (>1+).

Análise do ácido úrico, apesar de não ser um critério diagnóstico, é importante na pré-eclâmpsia porque seu aumento se dá precocemente e pode estar relacionado com a que dá filtração glomerular ou a alterações de reabsorção e excreção tubular (Zugaib, 2016; Montenegro, 2011).

Os níveis de hiperuricemia correlacionam-se com o grau de hemoconcentração, gravidade da endoteliose glomerular, gravidade da doença hipertensiva e com recém-nascido de baixo peso. Nível sérico igual ou superior a 6 mg/dl é altamente sugestiva de pré-eclâmpsia (Zugaib, 2016).

Na análise do hemograma, a plaquetopenia é mais frequente nos casos de pré-eclâmpsia grave. Quando seus valores são menores que 100.000 é importante investigar a possibilidade síndrome HELLP (Zugaib, 2016), também podemos observar a diminuição de hemoglobina e alterações morfológicas nas hemáceas (esquizocitose e equinocitose).

Podemos ter alteração da função hepática e ou renal com aumento das bilirrubinas e ou de ureia e creatinina séricos respectivamente (Zugaib, 2016).

Pensar em trombofilias adquiridas (síndrome antifosfolípide – SAF), quando a pré-eclâmpsia for grave e de instalação precoce, através da pesquisa anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anticorpos antibeta-2-glicoproteína 1 (Zugaib, 2016).

### **Ultrassonografia e dopplervelocimetria**

Nas pacientes de risco aumentado para pré-eclâmpsia é importante uma avaliação doppler das artérias uterinas após 25ª semanas com o objetivo de avaliar a implantação placentária. Nesse exame observaremos o índice de resistência, que na gestação normal seria baixa, já na pré-eclâmpsia observaremos índice de pulsatilidade acima do percentil 95 para a idade gestacional e incisura protodiastólica bilateral, que sinalizam uma implantação placentária deficiente e um risco aumentado para pré-eclâmpsia e /ou crescimento intrauterino retardado. Avaliação do bem estar fetal: realização de ultrassonografia com doppler para a

avalição do líquido amniótico, crescimento e bem estar fetal (Moreira de Sá, 2015; Freitas, 2011)

#### **4.5. Classificação**

Classificação de acordo com idade gestacional de início do quadro de pré-eclâmpsia e sinais de gravidade:

Pré-eclâmpsia leve, paciente assintomática e sem critérios de doença grave. Pressão arterial sistólica entre 140 e 159 mm Hg e pressão diastólica entre 90 e 109 mmHg; exames laboratoriais sem alterações.

Pré-eclâmpsia grave, diagnóstico antes das 34 semanas de gestação associado a um ou mais critérios de gravidade (sintomas de disfunção do sistema nervoso central, sintomas de disfunção hepática, pressão arterial sistólica maior ou igual a 160 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 110 mmHg, trombocitopenia ( $< 100.000/mm^3$ ), oligúria ( $< 500$  ml em 24 horas, proteinúria ( $> 5$  g em 24 horas), edema pulmonar ou cianose e crescimento intrauterino restrito (Moreira de Sá, 2015).

#### **4.6. Conduta**

A interrupção da gestação seria a conduta terapêutica definitiva da pré-eclâmpsia. A conduta deve avaliar o prognóstico materno e perinatal. O tratamento adequado visa diminuir a incidência de complicações maternas. O tratamento conservador permite reduzir as taxas de prematuridade e o tempo do recém-nascido no berçário.

Medidas não farmacológicas como repouso em decúbito lateral esquerdo facilitando o aumento do fluxo plasmático renal, intensificando a natriurese e diminuindo os níveis de pressão arterial, também melhorando o fluxo uteroplacentário, promovendo um melhor retorno venoso (Zugaib, 2016; Moreira de Sá, 2015). Dieta hipossódica com diminuição da oferta de sal (2 a 3 g de sal por dia provoca diminuição dos níveis séricos de sódio com diminuição na reatividade vascular e controle da pressão arterial.

Terapêutica farmacológica para o tratamento de resposta vascular devido alterações emocionais, pode-se optar por sedação com benzodiazepínicos nas formas leves e a levomepromazina nas formas graves; a terapêutica com hipotensores promove proteção materna e fetal, reduzindo a progressão para as formas graves e ajudando a evitar a prematuridade e suas repercussões neonatais. Iniciar os hipotensores quando as medidas anteriores descritas não forem suficientes para o controle da hipertensão (Zugaib, 2016).

Iniciar quando a pressão diastólica for igual ou maior que 100 mmHg. A droga de primeira escolha é o Pindolol (beta bloqueador não seletivo), seguido por outras opções: metildopa (simpaticolítico de ação central), anlodipino (bloqueador canais de calcio) e nifedipino (antagonistas dos canais de calcio).

**COMPLICAÇÕES DA PRÉ ECLÂMPسيا GRAVE:** síndrome de HELLP, caracterizado por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia; eclampsia, com presença de convulsões tônico clônicas generalizadas; edema agudo de pulmão, geralmente relacionado com hidratação abundante em paciente com hemoconcentração e vasoconstrição; insuficiência renal aguda, relacionado com coagulopatia de consumo; acidente vascular cerebral ;coagulação intravascular disseminada, plaquetopenia e consumo de fibrinogênio (Zugaib, 2016).

#### **4.7. Predisposição genética**

Há evidências epidemiológicas do envolvimento genético na pré-eclâmpسيا. As formas de herança não seguem modelos clássicos Mendelianos. É observado por exemplo aumento do risco em gestantes com histórico familiar (duas a cinco vezes maior que mulheres sem histórico familiar), com história de pré-eclâmpسيا em gestação anterior (risco de sete vezes maior) e em parceiro cujas mães ou parceiras anteriores com histórico de pré-eclâmpسيا, que reforça a hipótese que existe um componente genético influenciando o desenvolvimento dessa patologia (Cavalli, 2009; Nussbaum, 2008)

Esse tipo de predisposição familiar sugere que a pré-eclâmpسيا é uma doença complexa, onde os fatores genéticos relacionados à sua origem são múltiplos, associando dois ou mais genes entre si (herança poligênica) ou associação desses genes com o meio ambiente (herança multifatorial) onde a heterogeneidade genética do indivíduo determina diferentes respostas a um fator externo. No sequenciamento do genoma humano foram identificados muitos genes associados a diferentes patologias. Para a seleção de genes candidatos ao envolvimento de determinada doença deve relacioná-lo ao mecanismo fisiopatológico com essa patologia. Na pré-eclâmpسيا buscamos identificar genes associados a fisiopatologia explicada anteriormente (Nussbaum, 2008; Moreira de Sá, 2015).

#### **4.8. Genes associados a pré-eclâmpسيا**

Abaixo estão descritos alguns genes com polimorfismos associados a pré-eclâmpسيا:

1) *Gene FLT1*: codifica a proteína tirosine cinase que atua como um receptor que se liga ao VEGF-A, VEGF-B e PlGF. Importante nos processos de angiogênese e vasculogênese. A forma solúvel, sFlt1, relacionado ao mecanismo da pré-eclâmpsia (Nussbaum, 2008)

2) *Gene ACVR2A*: codifica o receptor de activina A, relacionado ao mecanismo de remodelamento de tecidos, principalmente no desenvolvimento da placenta (Zeybek, 2013; Ferreira, 2014).

3) *Gene CRHBP*: codifica a proteína CRHBP (corticotropin releasing hormone-binding protein), que participa do processo de inativação do hormônio liberador de corticotrofina, associação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na gestação (Petsas, 2012).

4) *Gene ERAP1*: codifica a proteína retículo endoplasmático aminopeptidase 1. que participa via MHC-I, participa do processo de regulação da pressão arterial através da degradação da angiotensina II (Morgan, 1997).

5) *Gene ERAP2*: codifica a proteína retículo endoplasmático aminopeptidase 2, relacionado complexo principal de histocompatibilidade MHC-1. Relacionado a resposta imune adaptativa e regulação pressão arterial (Morgan, 1997).

6) *Gene LNPEP*: codifica a proteína leucil-cistinilo-aminopetidase, presente no soro materno, participando na degradação de vasopressina, ocitocina e bradicinina. Pode atuar como receptor ou na formação de angiotensina IV (Nussbaum, 2008).

7) *Genes HLA*: o complexo de histocompatibilidade humano é denominado de HLA (antígenos leucocitários humanos), formado por mais de 200 genes localizados próximos um do outro no braço curto do cromossomo 6. HLA-G pertence a classe I, responsável pela codificação das moléculas de histocompatibilidade não clássica, predomina na interface materno-fetal, especialmente em citotroflastos invasivos, potencialmente relacionados relacionado na tolerância à gravidez (Nussbaum, 2008; Alves, 2007; Keen, 2002; Torres, 1996).

8) *Gene NR3C1*: codifica o GR (receptores de glicocorticoide), essencial para a interação entre o cortisol e os diversos mecanismos fisiológicos. Mulheres grávidas apresentam uma maior vulnerabilidade ao estresse, devido às constantes alterações hormonais durante a gestação. O hormônio cortisol, também chamado hormônio do estresse, produzido pela suprarrenal e atua em várias células e tecidos, a partir de sua ligação com receptores específicos. Níveis elevados de cortisol podem desencadear apoptose celular devido ao aumento de estresse oxidativo (Nussbaum, 2008).

9) *Gene TNF-alfa (-308G-A)*: polimorfismo do gene do fator de necrose tumoral alfa. Variante se caracteriza pela substituição da guanina pela adenina. Citocina produzida principalmente por macrófagos e células T. Na gestação desempenha um importante papel, nas etapas iniciais, contribuindo para o crescimento e invasão do trofoblasto (Barbosa Lima, 2009).

10) *Gene IL-10 (-1082)*: polimorfismo de genes da IL10 (padrão Th2 e 3). Interleucina 10 é uma citocina que tem relação do efeito protetor sobre a unidade feto-placentária, contribuindo com o processo de imunotolerância materno-fetal (Daher, 2009).

11) *Gene IL 6 (-174)*: polimorfismo do gene que codifica a interleucina 6 (perfil Th2 ou Th1) (Nussbaum, 2008).

12) *Gene IF-gama*: gene que codifica IF- gama (perfil Th1) (Nussbaum, 2008).

13) *Gene TGF beta*: gene que codifica o fator transformador de crescimento beta. Polarização para Th1 e Th2 (Barbosa de Lima, 2009).

14) *Gene MTHFR*: a metileno tetrahidrofolato redutase, é uma enzima responsável pela reação de remetilação da homocisteína, um derivado da metionina. A mutação neste gene pode causar déficit ou alteração nesta enzima, diminuindo a metilação e provocando a hiperhomocisteinemia. A hiperhomocisteinemia pode gerar uma condição protrombótica e pró-aterogênica devido à estimulação de fatores de coagulação, como o fator XII e V, diminuição da atividade da proteína C e alteração da agregação plaquetária. Estimulam a peroxidação lipídica gerando maior quantidade de radicais livres e consequente diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) podendo levar a disfunção endotelial. Uma mutação que determina a substituição de uma citosina (C) por uma timina (T) na posição 677 (C667T) do gene que codifica para a MTHFR pode gerar uma diminuição da atividade enzimática. Uma segunda mutação na qual se substitui uma adenina(A) por uma citosina (C) na posição 1298 (A1298C) do gene também poderia gerar uma diminuição da atividade enzimática da MTHFR (Grandone, 1997).

15) *Gene Fator V*: é o nome dado a uma mutação genética humana do fator V de Leiden. Há uma interferência na atuação da proteína C, levando uma predisposição a hipercoagulabilidade e à trombose. A molécula do Fator V da coagulação apresenta três sítios de clivagem para Proteína C ativada. Um dos sítios é a Arginina (R) na posição 506, que pode apresentar uma mutação resultante da transição do nucleotídeo G para Ana posição 1691 no gene do Fator V, o que gera uma substituição do aminoácido 506 Arginina por Glutamina (Q). Esta mutação está associada com cerca de 60% das complicações tromboembólicas da

gravidez. Tendo em conta que as trombozes intravenosas associadas a infartos placentários são características de placentas de mulheres com pré-eclâmpsia sugere-se que mutações no Fator V de Leiden são possíveis fatores de risco para o desenvolvimento desta enfermidade (Dahlback, 1994).

16) *Gene AGT*: gene responsável pela formação do angiotensinógeno, proteína de origem principalmente hepática, parte do sistema renina angiotensina aldosterona, relacionado com controle da pressão sanguínea e volume extracelular. Está envolvido no determinismo da hipertensão familiar e algumas formas de hipertensão induzida pela gravidez (Morgan, 1997).

17) *Gene eNOS*: a ENOS (óxido nítrico sintetase endotelial), é uma enzima responsável pela síntese do óxido nítrico no endotélio. O gene está localizado no cromossoma 7q36 posição. O óxido nítrico é responsável pelo processo de vasodilatação no endotélio dos vasos da placenta para manter bom nível de fluxo sanguíneo. Vários estudos mostram que o óxido nítrico está diminuído na pré-eclâmpsia (Muniz, 2012).

#### **4.9. Cienciometria**

Cienciometria é um ramo da sociologia das ciências da informação que estuda os aspectos quantitativos da ciência e da produção científica. Suas principais ferramentas são derivadas da bibliometria, que é a parte da biblioteconomia que aplica métodos estatísticos e matemáticos para analisar e construir indicadores sobre a dinâmica e evolução da informação científica e tecnológica. Considerada pesquisa de produção científica quantitativa, iniciada na década de 1960 pela Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura e a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico para a avaliação científica e tecnológica, que desenvolveram metodologias para a avaliação da atividade científica e tecnológica, permitindo o esclarecimento da natureza e a amplitude das atividades desenvolvidas nas diferentes áreas de conhecimento, em diferentes países, instituições e autores (Pritchard, 1969; Spinak, 1998). Com aceitação internacional, essas metodologias estão descritas nos Manuais de Frascati, de Oslo e de Canberra, sendo referências clássicas para medir resultados econômicos e tecnológicos de pesquisa e desenvolvimento (Spinak, 1998).

A cienciometria não poderia substituir determinado método analítico, mas tem capacidade de demonstrar maior visibilidade dos dados de pesquisa, identificando áreas específicas. Sendo pesquisa quantitativa da produção científica onde foram possível analisar artigos no período de 2005 a 2015, os quais permitiram entender melhor a amplitude e a

natureza das atividades de pesquisa desenvolvidas nas diferentes áreas do conhecimento, de diversos países, instituições e pesquisadores. Optamos por essa metodologia para avaliar publicações científicas sobre alterações genéticas na pré-eclâmpsia usando como base de dados a SCOPUS.

A cienciometria é, portanto, um dispositivo de medida, baseado em técnicas estatísticas, que tem por objetivo identificar e tratar as informações contidas nas publicações científicas e técnicas, disponíveis nos sistemas de informação, essencialmente, referências bibliográficas de artigos, de livros e de patentes. Por essa razão, torna-se importante analisar o papel destas diferentes publicações que apresentam uma vasta aplicação nas diferentes áreas que envolvem a produção científica (Chapula, 1998).

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Geral**

Identificar, por meio da plataforma SCOPUS, a tendência na produção científica sobre polimorfismos genéticos associados a pré-eclâmpsia, no período de 2005 a 2015.

### **5.2 Objetivos Específicos**

- i- Verificar a quantidade de artigos publicados por ano sobre polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia;
- ii- Quantificar nos artigos selecionados, a tendência de publicações por autores, periódicos, instituições, idiomas, áreas de conhecimento e países;
- iii- Identificar os principais genes associados à pré-eclâmpsia e;
- iv- Descrever as técnicas moleculares usadas nos estudos sobre pré-eclâmpsia selecionados.

## 6. MATERIAL E MÉTODOS

Para a análise quantitativa e qualitativa da produção científica sobre polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia, foi utilizada a produção bibliográfica como indicador dos resultados obtidos nos últimos 11 anos. O levantamento dos artigos foi realizado por meio do banco de dados publicado no sítio do *Scopus*, utilizando as palavras-chave: “preeclampsia” and” polymorphism” and ”SNPs”. O período da pesquisa foi entre 2005 a 2015. Foi utilizado o *Scopus* devido a sua abrangência quanto ao número de publicações e qualidade das revistas indexadas.

O *Scopus* é a maior base de dados de resumos e citações de literatura científica revisada por pares nas áreas de ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidade. Oferece uma visão abrangente da produção científica mundial. É atualizado diariamente e inclui 21000 títulos de mais de 5000 editoras internacionais. 20000 revistas e jornais, incluindo 2600 revistas de acesso aberto. Conta, ainda, com 390 publicações comerciais, 370 séries de livros, 5,5 milhões de documentos de conferências e “Articles-in-Press” de 3850 periódicos e editoras como a Cambridge University Press, Elsevier, Springer, Wiley-Blackwell, Nature, Publish Group e IEEL. São 29 milhões de registros, incluindo referências, desde 1995 (84% inclui abstracts) e 21 milhões de registros anteriores à 1996 (SCOPUS, 2013).

Para a análise dessa investigação foram utilizadas duas técnicas de coleta de dados: pesquisas bibliográfica e documental. Para a análise documental foram analisados artigos científicos no período de 2005 a 2015, obtidos na plataforma SCOPUS. Para a análise quantitativa dos polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia, foi utilizada a produção bibliográfica como indicador dos resultados. A partir da publicações selecionadas foram levantadas as seguintes informações: (i) ano de publicação do artigo; (ii) periódico em que o artigo foi publicado; (iii) tipo de documento publicado (artigo, revisão); (iv) nome do primeiro autor do trabalho; (v) área do conhecimento em que se enquadra; (vi) instituição à qual estão filiados os autores; (vii) países e idiomas onde foram realizados os estudos; (viii) genes associados a pré-eclâmpsia;(ix) técnica molecular usada nos estudos e; (x) associação significativa ou não do polimorfismos genético e a pré-eclâmpsia.

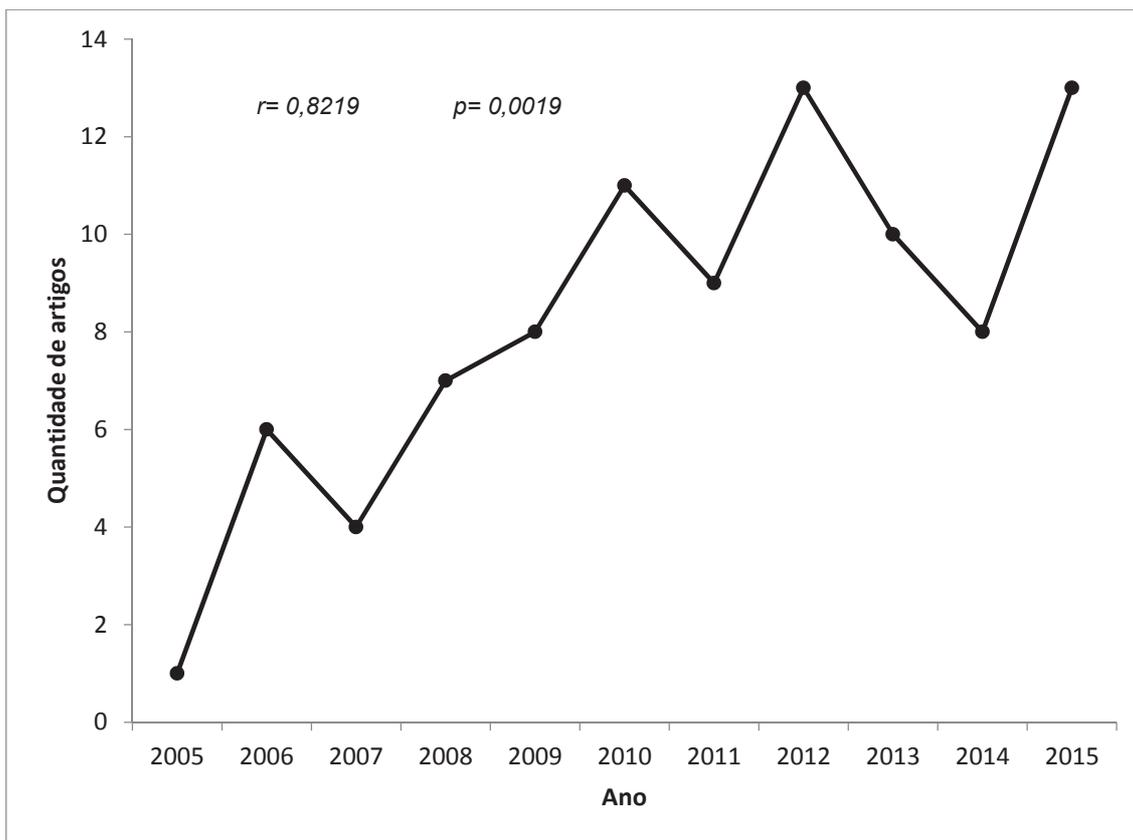
Em seguida, os dados dos trabalhos foram organizados em uma planilha de Excel de acordo com cada variável da pesquisa, conforme já mencionado. A partir de então, foi realizada a seleção dos estudos que se enquadravam no tema pesquisado. Após a seleção dos artigos, os dados foram tabulados, e analisados por meio de estatística descritiva e correlação

de Pearson para avaliar a associação entre o número de publicações por ano. Adotou-se um nível de significância de 0.05 na correlação. Todas as análises foram realizadas no programa Bioestat 5.3.

## 7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

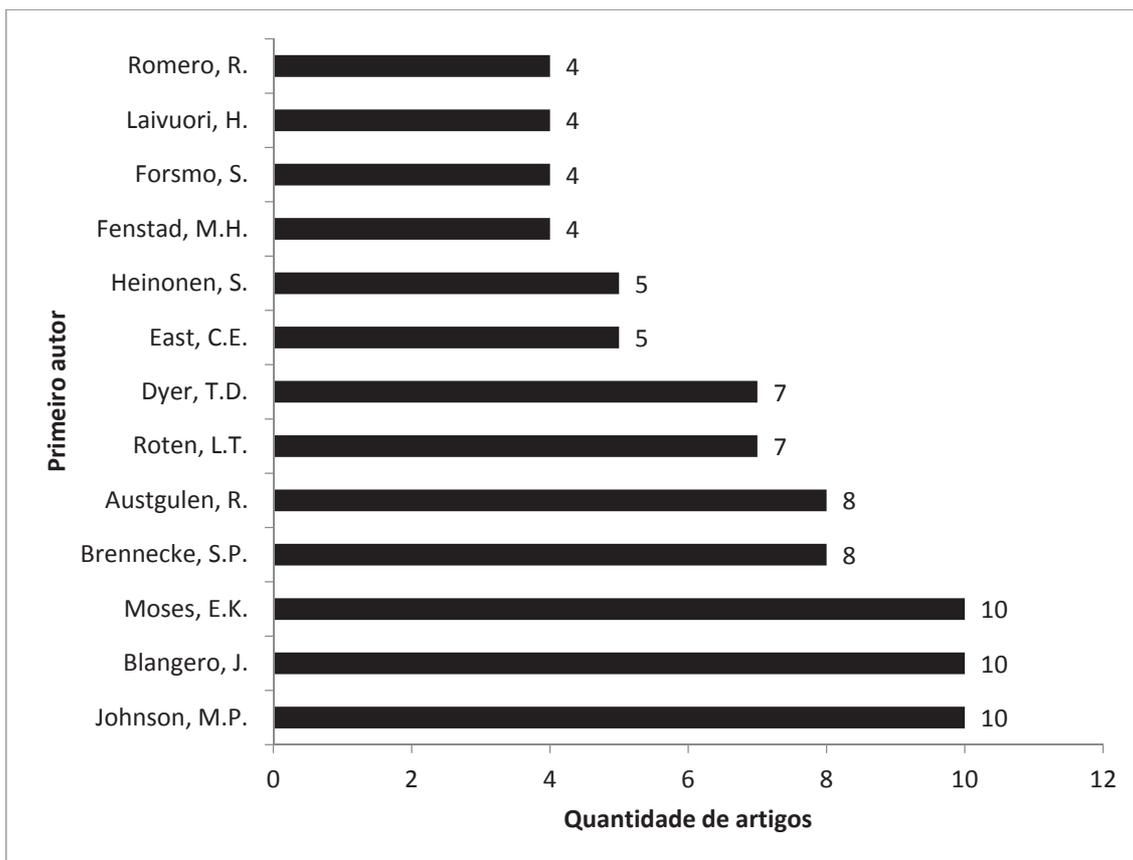
De acordo com a figura 1, o número de publicações é utilizado como medida para quantificar o progresso e evolução da ciência. Logo embasando nestes dados, é possível supor que há um interesse da parte dos pesquisadores em estudar a Genética Humana e Médica, devido o número de publicações na área serem crescentes ao longo dos anos (Verbeek, 2002)

Foram publicados 89 artigos científicos durante o período de 2005 a 2015. Observamos que, a quantidade de artigos publicados teve uma evolução crescente durante este período, a exceção de três rápidas quedas observadas em 2007, 2011 e 2014, com recuperação instantânea. Houve um aumento significativo da produção ao longo dos anos ( $p= 0,0019$ ) (Figura 1). Essa evolução segue a mesma evolução de artigos publicados em Genética Humana durante o período de 2001 a 2011 segundo a Revista *Genetics and Molecular Biology* (Rodrigues, 2012). Essa evolução sugere um interesse progressivo por temas relacionados à genética após o sequenciamento de 99,9% dos genomas no projeto Genoma, realizado em 2003, que forneceu um catálogo de todos os genes humanos, sua sequência e um extenso, e ainda incompleto, banco de dados da variação humana. As informações do genoma estimularam a criação de poderosas ferramentas que estão alterando a pesquisa sobre a genética humana e a prática da genética médica. O projeto Genoma Humano envolveu cientistas dos EUA, Reino Unido, Alemanha, França Japão e China com um gasto superior a três bilhões de dólares. Cientistas tem utilizado essa ferramenta para identificar genes associados a doenças complexas entre elas a pré-eclâmpsia. Surgiu o termo genômica, que é o estudo de genes, suas funções e interações com o meio ambiente, estudando o processo do DNA em RNA ou síntese proteica. A partir desse período o investimento em pesquisa tem sido crescente (Pena, 2010; Nussbaum, 2008).



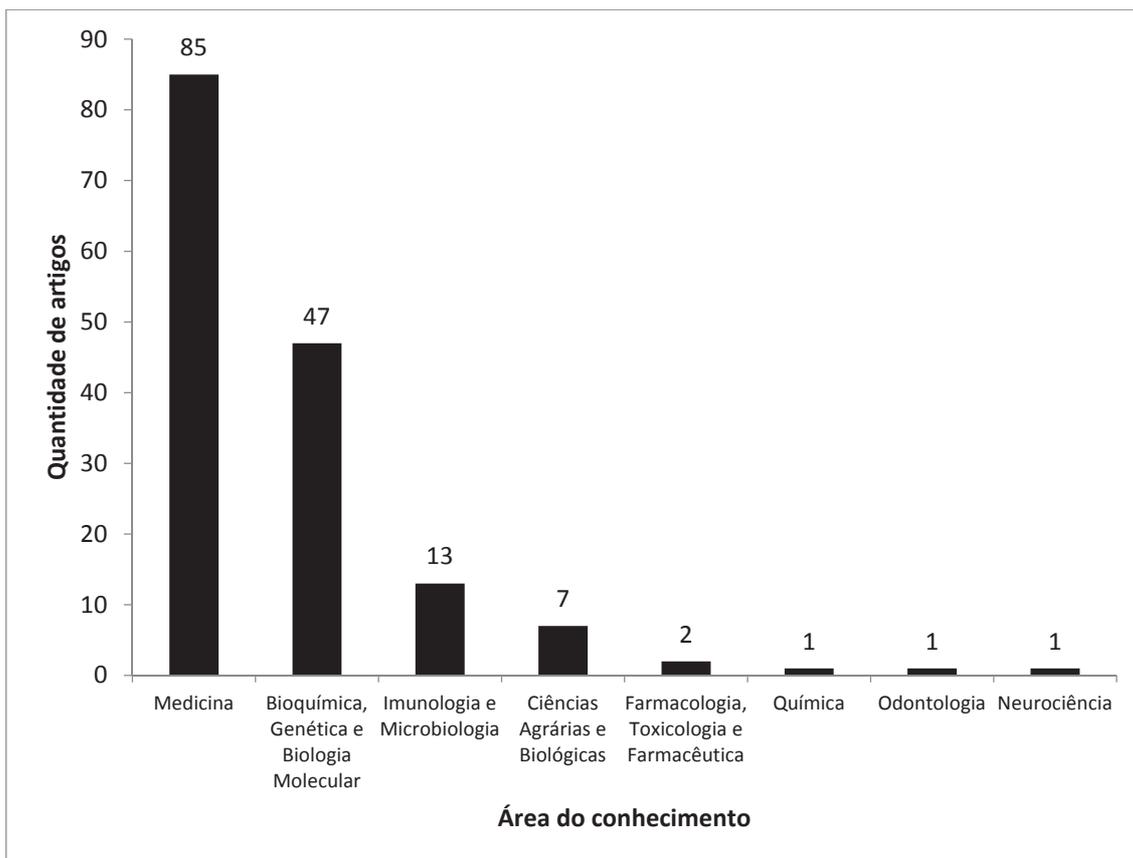
**Figura 1.** Distribuição quantitativa de estudos sobre polimorfismo genético em pré-eclâmpsia por ano.

Segundo a figura 2, desse universo de 89 artigos publicados sobre a pré-eclâmpsia, detectamos treze autores diferentes. Dentre estes, três autores publicaram dez artigos, dois autores que publicaram oito, outros dois sete e também mais outros dois com cinco artigos e finalmente outros quatro autores publicaram quatro artigos cada um. Dos autores que mais publicaram temos John Blangero, pesquisador PhD da *University of Texas* com 812 publicações, 25282 citações e 3,792.47 pontos de impacto, nas áreas de Genética, Bioestatística e Antropologia (Blangero J, 2016). Eric K. Moses, pesquisador da *University of Western Australi*, PhD, atuando na área de Epidemiologia Genética com 189 publicações, 2891 citações e 675,52 pontos de impacto e Matthew Johnson, PhD *Molecular Genetics*, atua no *Texas Biomedical Research Institute* (Moses E, 2016).



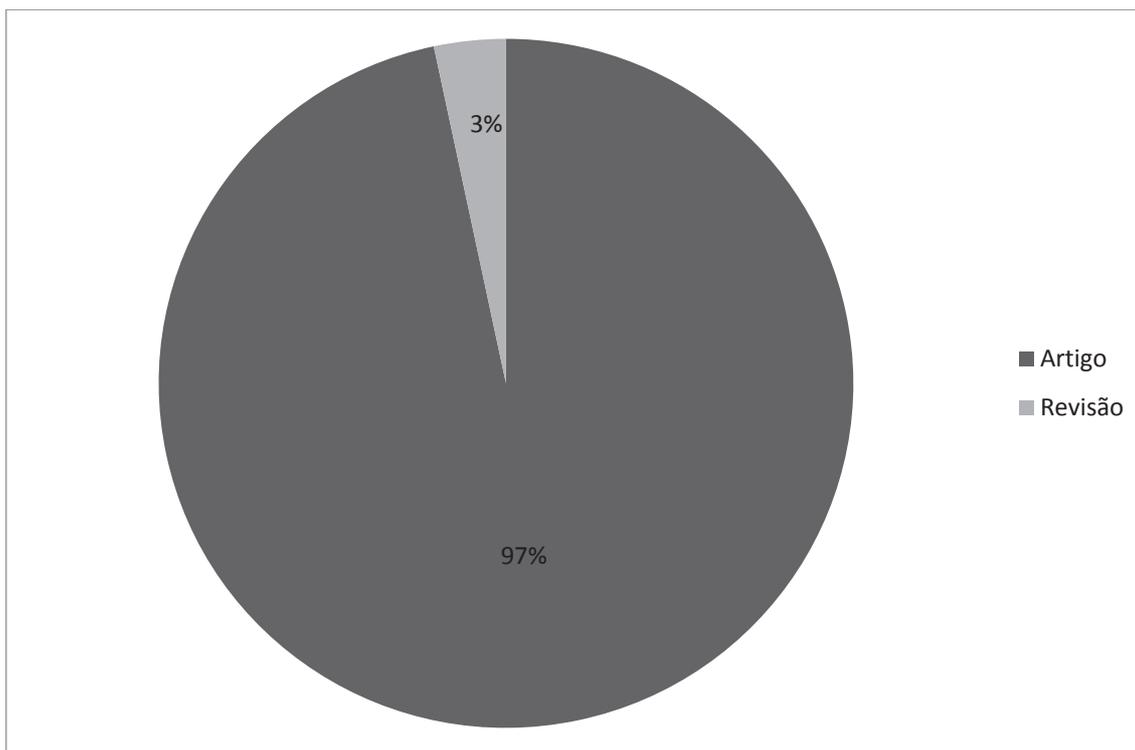
**Figura 2.** Números de publicações por primeiro autor nos artigos selecionados.

Figura 3. Observamos que os artigos publicados sobre a pré-eclâmpsia pertencem a oito áreas diferentes do conhecimento: 85 deles são da Medicina, 47 são da Bioquímica, Genética e Biologia Molecular; 13 da Imunologia e Microbiologia; 7 das Ciências Agrárias e Biológicas; 2 da Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica; 1 da Química; 1 da Odontologia e 1 da Neurociência. A grande maioria dos artigos está relacionado à área da medicina devido a pré-eclâmpsia ser a uma das três causas de morte materna no mundo e a primeira causa de morte no Brasil, América Latina e Caribe (Moreira de Sá, 2015).



**Figura 3.** Quantidade de artigos publicados sobre polimorfismo genético em pré-eclâmpsia, por área do conhecimento.

Figura 4. O número de publicações é utilizado como medida para quantificar o progresso e evolução da ciência, no gráfico orienta que há um interesse por parte dos pesquisadores em estudar a Genética Humana e Médica. Dos 89 artigos investigados sobre a pré-eclâmpsia, observamos que 97% deles utilizaram metodologia de investigação clínico-descritiva com amostragem aleatória e, os demais seguiram a forma de Revisão da literatura ou seja, pesquisa bibliografia ou documental. Trabalhos em diferentes áreas demonstram que estudos de revisão tem menor frequência que estudos experimentais ou descritivos. Entretanto, apesar da baixa frequência de artigos de revisão esses são frequentemente os artigos com maior número de citações (Quixabeira, 2010; Carneiro, 2008).



**Figura 4.** Tipos de estudos quanto à forma: revisão ou artigo de pesquisa.

Tabela 1. Observando a fonte das publicações dos 89 artigos em pauta, identificamos que onze periódicos publicaram três ou mais artigos. O periódico com maior participação foi o Molecular Human Reproduction com 8,89%, somando oito artigos; Plos One em segundo lugar com 7,78% de participação e sete artigos; posteriormente em terceiro e quarto lugares os periódicos Placenta e BMC Pregnancy and Childbirth, participando em 4,44% e quatro periódicos cada um deles; Com participação de 3,33% e três periódicos cada temos: Gynecological Endocrinology, European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology; BMC Medical Genetics, Hypertension Research, Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine, Journal of Reproductive Immunology e Hypertension in Pregnancy; outras fontes ficaram com o total de 46 publicações e 51,11%. Observa-se uma variação no número de publicações, no ano de 2014, entre 47 e 30040 e citações entre 832 e 332716, sendo o menor valor correspondente a Hypertension in Pregnancy e o maior valor da Plos One, nas duas situações. Fator de impacto entre 1,333 (Gynecological Endocrinology) e 3,747 (MHR-Molecular Human Reproduction) com uma média 2,29.

A revista MHR com maior número de publicações neste trabalho foi a que apresentou maior impacto no ano de 2014, e a segunda com maior número de publicações. obteve um impacto de 3,2 no ano de 2014 e sendo a de maior número de publicações e

citações no ano de 2014. Sua editora Oxford University Press no Reino Unido, publica artigos sobre aspectos moleculares da fisiologia humana reprodutiva e patologia, endocrinologia e fertilização. A MHR é publicada em nome da Sociedade Europeia de reprodução Humana e Embriologia. O mais alto padrão científico e editorial é mantida durante toda a revista, juntamente com uma rápida taxa de publicação. Em 2014 com 111 artigos publicados e 5078 citações. Fator de impacto evoluiu de 2,76 em 2006 para 3.747 em 2014 (Oxford University Press, 2016).

A PLoS ONE é uma revista científica publicada pela Public Library of Science desde de 2006. A revista cobre pesquisa primária de qualquer disciplina dentro da ciência e da medicina. É o maior jornal do mundo em número de artigos publicados com 30040 por ano e tem um fator de impacto de 3,234 no ano de 2014 (PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, 2016).

**Tabela 1.** Artigos publicados em revistas científicas

<b>Periódico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Molecular Human Reproduction	8	8.89
Plos One	7	7.78
Placenta	4	4.44
BMC Pregnancy and Child birth	4	4.44
Gynecological Endocrinology	3	3.33
European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology	3	3.33
BMC Medical Genetics	3	3.33
Hypertension Research	3	3.33
Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine	3	3.33
Journal of Reproductive Immunology	3	3.33
Hypertension in Pregnancy	3	3.33
Outros ( $\leq 2$ artigos)	46	51.11
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

Tabela 2. Das quase vinte instituições, treze, ou seja aproximadamente 68%, está entre três países desenvolvidos ou seja, Estados Unidos, Finlândia, Austrália e Noruega. Os Estados Unidos apresenta seis instituições, fazendo coerência como país de maior produção científica desde 2001. A situação financeira das instituições de pesquisa em outras partes do mundo é mais crítica do que a americana. Daí a dificuldade de instituições filiadas a países em desenvolvimento em promover atividades científicas. Outro aspecto importante é a migração

dos cientistas para países desenvolvidos devido a melhores vantagens financeiras aliada a melhor infraestrutura em relação ao seu país de origem (Quixabeira, 2010)

A Texas Biomedical Research Institute, com 10 publicações, é uma instituição sem fins lucrativos, fundada em 1941, que desenvolve pesquisa nas áreas de genética, virologia e imunologia. Tem um quadro de 84 cientistas em nível de doutorado e mais de 200 grandes projetos em andamento. Orçamento anual de mais de US\$ 70 milhões anuais. Abriga o maior cluster de computadores do mundo para pesquisa genética e genômica humana, permitindo a busca de genes em velocidade record (TXBiomed, 2016).

Norges Teknisk-Naturvitens Kapelige Universitet (NTNU), com oito publicações, é uma instituição pública da Noruega de Ciências e Tecnologia, formada em 1996 pela fusão de várias instituições entre elas o Instituto Norueguês de Tecnologia e a Faculdade de Ciências Gerais e está entre as oito principais Universidades da Noruega. Tem mais de 100 laboratórios e com cerca de 2.000 projetos em andamento (NTNU, 2016).

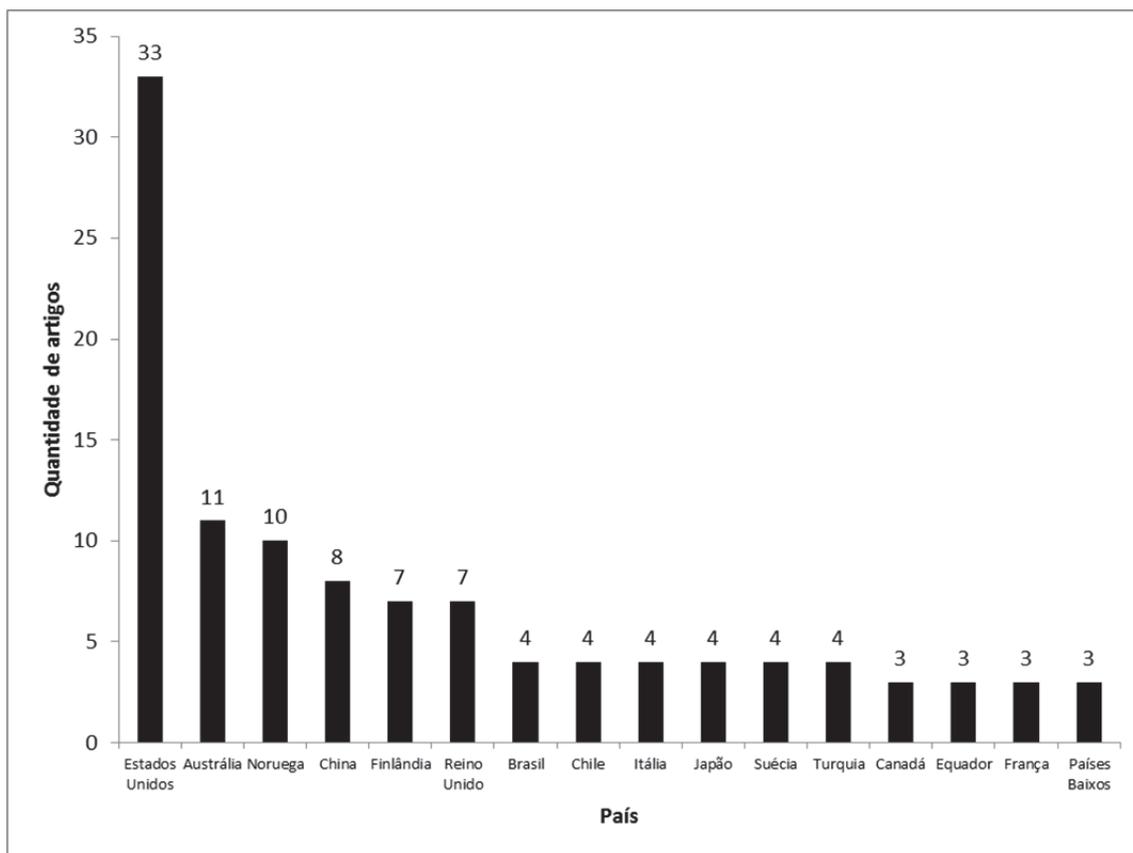
University of Melbourne, com sete publicações, é uma instituição pública, fundada em 1853 na Austrália, sendo a principal Universidade daquele país e entre as 33 melhores do mundo (UNIMELB, 2016).

**Tabela 2.** Instituições que publicaram três ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia.

<b>Instituição</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Texas Biomedical Research Institute	10	4.02
Norges Teknisk-Naturvitens Kapelige Universitet	8	3.21
University of Melbourne	7	2.81
Helsingin Yliopisto	4	1.61
National Institute of Child Health and Human Development	4	1.61
University Central Hospital Kuopio	4	1.61
University of Western Australia	4	1.61
University of Helsinki Haartman Institute	3	1.20
Yale University	3	1.20
Karolinska Institutet	3	1.20
University of Pittsburgh	3	1.20
Sichuan University	3	1.20
St. Olavs Hospital	3	1.20

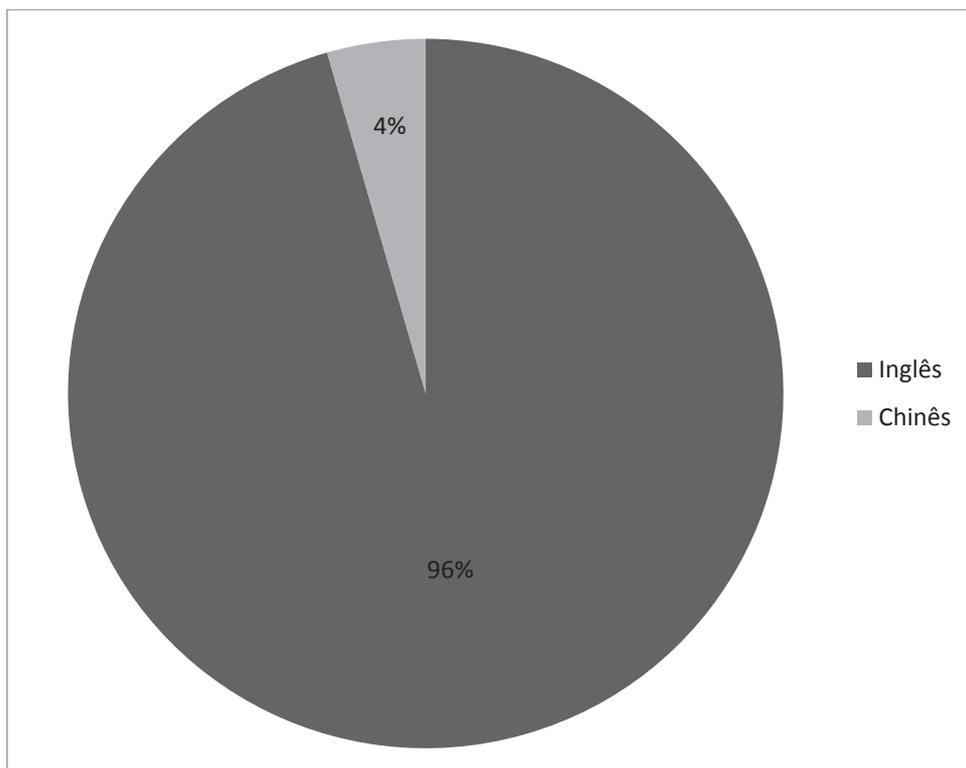
Turtle Mountain Community College	3	1.20
University of North Dakota	3	1.20
Pontificia Universidad Catolica de Chile	3	1.20
Universidad Catolica de Santiago de Guayaquil	3	1.20
Ita-Suomenyliopisto	3	1.20
Outros ( $\leq 2$ artigos)	175	70.28
<b>Total</b>	<b>249</b>	<b>100</b>

De acordo com a figura 5, dezesseis países publicaram três ou mais artigos sobre o tema estudado, sendo que os Estados Unidos (33 artigos, 37%) se destaca entre estes. O Brasil está apenas na 7ª posição com quatro artigos (4%). Em 2011 os três países que mais publicaram artigos científicos no mundo são: EUA, China e Reino Unido, sendo os EUA o país que tem a maior produção desde de 2001. O Brasil subiu do 17º lugar para o 13º lugar no ranking mundial. Na América Latina é o país com maior produção em artigos, participando com 12 instituições entre as 20 instituições que mais produzem artigos científicos (NATURE, 2015) O baixo índice de publicações brasileiras revela que a pesquisa em nosso país ainda é incipiente, apesar de se tratar de tema de grande relevância social posto que a incidência de óbitos em grávidas decorrentes de pré-eclâmpsia é alta (40,6% dos óbitos). (Gonçalves Dias, 2015; Serroya, 2012).



**Figura 5.** Países que publicaram três ou mais artigos sobre polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia.

Figura 6. Do total de artigos avaliados, 96% foram publicados no idioma Inglês e 4% em Chinês. Os dois idiomas mais falados no mundo são o Mandarim e o Inglês. O Inglês é mais falado e escrito do que qualquer outra língua do mundo. O conhecimento do Inglês tornou-se uma exigência de uma série de domínios, ocupações e profissões como a medicina e a informática. Aproximadamente 80% das comunicações das empresas ao redor do mundo são na língua Inglesa e mais que 80% dos websites na internet são em Inglês. Por isso, o Inglês é a língua mais ensinada como língua estrangeira e é referida como uma “língua mundial”, a língua franca da era moderna. Entre os três países que mais publicaram artigos científicos em 2011, os dois primeiros são de idioma inglês (EUA e Reino Unido) e o terceiro no ranking de idioma Mandarim (China). Das 20 instituições que mais produziram artigos científicos no mundo nos últimos 10 anos, 10 são de idioma Inglês, com 7 americanas e 2 entre Reino Unido e Canadá (NATURE, 2015).



**Figura 6.** Frequência dos idiomas dos artigos que publicaram sobre pré-eclâmpsia.

Quadro 1. Foi possível identificar 45 loci gênicos associados à pré-eclâmpsia. A pré-eclâmpsia se comporta como uma patologia de herança multifatorial, com interação de vários genes e associados a fatores ambientais (Nussbaum, 2008). Sua fisiopatologia é complexa, entre algumas anormalidades incluem isquemia placentária, vaso espasmo generalizado, anormalidades na hemostasia com ativação do sistema de coagulação, disfunção endotelial generalizada e ativação de leucócitos (Zugaib, 2016).

Em relação ao sistema imunológico foi citado Genes *HLA-G*, com respectivos polimorfismos +3027 C/C, +3187 G/G, 2995 (C), 3127 (G), 3172 (A), 3181 (G) e G\* 0106, associados a presença de pré-eclâmpsia (Keen, 2002; Torres, 1996; Alves, 2002).

Dos polimorfismos associados aos fatores de coagulação o polimorfismo G1691A relacionado ao *gene do fator V*, G20210A com o *gene do fator II* e rs 925453 do *gene fator XI* (Dahlback, 1994; Sato, 2006).

Associado a condição pro-aterogênica: polimorfismos A1298C e C677T do *gene MTHFR*, rs1205 do *gene CPR*, rs846910 e rs2235543 do *gene HSD11B1* com obesidade por aumento de corticosteroide e rs2695121 do *gene MTH2* com obesidade mais diabetes (Grandone, 1997; NUSSBAUM, 2008).

Associado a regulação vascular temos os genes *ERAP 1 e 2* relacionados com a degradação de angiotensina (Morgan, 1997), *gene NOS3 -786C* relacionados a síntese de óxido nítrico, que é um vasodilatador endotelial (Muniz, 2012), *gene DRD4* relacionado a 1dopamina (Johnson, 2009; Alberts, 2010).

Nas alterações hormonais, o *gene CYP19A1* está relacionado a síntese de aromatase, que atua na transformação dos androgênios em estrogênios, *gene PHLDA2* que modula o compartimento do sistema endócrino da placenta; *gene INHBB rs7579* relacionado com inibina b que está associada com a produção de testosterona a partir dos folículos ovarianos.

Em associação ao processo inflamatório temos polimorfismos relacionados aos *genes: NR1H2, KIR, SLC4A1, LOX1, IL4, IL1 e TGFBI* (Barbosa de Lima, 2009; Daher, 2005; Alberts, 2010).

**Quadro 1.** Loci associados à pré-eclâmpsia descritos nos artigos estudados.

Loci associados à pré-eclâmpsia	
A1298C	NR1H2
ACOX2	PHLDA2
ACVR2A	rs2070762 TH
Adiponectina	rs7579169
APCR	rs925453
C677T	SLC4A1
CNR1	SLC9A3
CRP	SLCO4C1
CYP19A1	SLOX-1
DDAH1	TGFBR2
DRD4-C521T	TGF-p1
ENG	TGF-β1 788
ERAP2	TGFβR1
Factor V	TGFβR2
G1691A	TLR2
G20210A	TLR4
GCM1	TNFA -308 A-alelo (TNF2) (RR 2.53)
HLA-G	TNF-alfa
HSD11B1	TNFSF13b
IL1RL1	TNR
KIR	TRDN
MTHFR	VEGF -460TT e + 405CC
NOS3 T-786C	

<i>GENE</i>	<i>SNP</i>
<i>RORA</i>	<i>rs 2899663</i>
<i>NOS3</i>	<i>T-786 C</i> <i>rs 1799983</i> <i>rs 10811661</i>
<i>MTHFR</i>	<i>A1298C</i> <i>C 677T</i>
<i>TGF-B1</i>	<i>788C&gt;T</i>
<i>LOX-1</i>	<i>3' UTR 188C&gt;T</i> <i>K167N</i>
<i>ACVR2A</i>	<i>rs 1424954</i> <i>rs 1014064</i> <i>rs 10497025</i> <i>rs 1128919</i> <i>rs 13430086</i>
<i>INHBB</i>	<i>rs 7579169</i>
<i>LIPC</i>	<i>-250 G/A (rs 2070895)</i> <i>-514 C/T (rs 1800588)</i>
<i>FATOR V</i>	<i>G1691A</i>
<i>FATOR II</i>	<i>G20210A</i>
<i>HLA-G</i>	<i>+3027C/C</i> <i>+3187G/G</i> <i>2995 (C)</i> <i>3127 (G)</i> <i>3172 (A)</i> <i>3181 (G)</i> <i>G* 0106</i>
<i>IL1RL1</i>	<i>rs 1420103</i>
<i>MTR</i>	<i>A 2756G</i>
<i>Gene Proteina C reativa</i>	<i>rs 876538</i> <i>rs 3093068</i>
<i>HSD11B1</i>	<i>rs 846910</i> <i>rs 2235543</i>
<i>LCT</i>	<i>rs 2322659</i>
<i>LRP1B</i>	<i>rs 35821928</i>
<i>UTR-3 RNP3</i>	<i>rs 115015150</i>
<i>GCCA</i>	<i>rs 17783344</i>
<i>Gene VEGF</i>	<i>- 1154 A/G</i>
<i>ENOS TAG</i>	<i>rs 743506</i> <i>rs 7830</i>
<i>CYP19A1</i>	<i>rs 700518</i>
<i>CRP</i>	<i>rs 1205</i>
<i>NR1H2</i>	<i>rs 2695121</i>
<i>COMT</i>	<i>rs 6269</i> <i>rs 4633</i> <i>rs 4680</i> <i>rs 4818</i>
<i>TTHFR</i>	<i>677C&gt;T</i>
<i>SLC4A1</i>	<i>rs 2074107</i> <i>rs 2857078</i>
<i>SLCO4C1</i>	<i>rs 10066650</i>
<i>+45 T/G</i>	<i>rs 2241766</i>
<i>+276 G/T</i>	<i>rs 1501299</i>

<i>AGT</i>	<i>rs 2148582</i> <i>rs 2478545</i> <i>rs 943580</i> <i>g. -570 C&gt;T</i>
<i>TH</i>	<i>rs 2070762</i>
<i>ERAP2</i>	<i>rs 2549782</i> <i>rs 17408150</i>
<i>KIR</i>	<i>mRNAKIR2DL4</i>
<i>IL4</i>	<i>- 590 (C&gt;T)</i>
<i>VEGF</i>	<i>- 460 TT</i> <i>+ 405 CC</i>
<i>2q 22</i>	<i>rs 1424954</i> <i>rs 1364658</i> <i>rs 1895694</i>
<i>Adiponectin</i>	<i>276 íntron</i>
<i>DRD4</i>	<i>- C521T</i>
<i>F11</i>	<i>rs 92545</i>

Figura 7.

Foram descritas nos artigos seis técnicas moleculares utilizadas como metodologia para análise dos polimorfismos genéticos associados à pré-eclâmpsia. A técnica mais utilizada foi a transcriptase reversa (RT-PCR), em 15 artigos. É um método que utiliza a enzima transcriptase reversa para, a partir do RNA (ácido ribonucleico) sintetizar o cDNA (ácido dezoxirribonucleico complementar). Ao cDNA aplica-se a técnica PCR (reação de polimerização em cadeia) (Nussbaum, 2008).

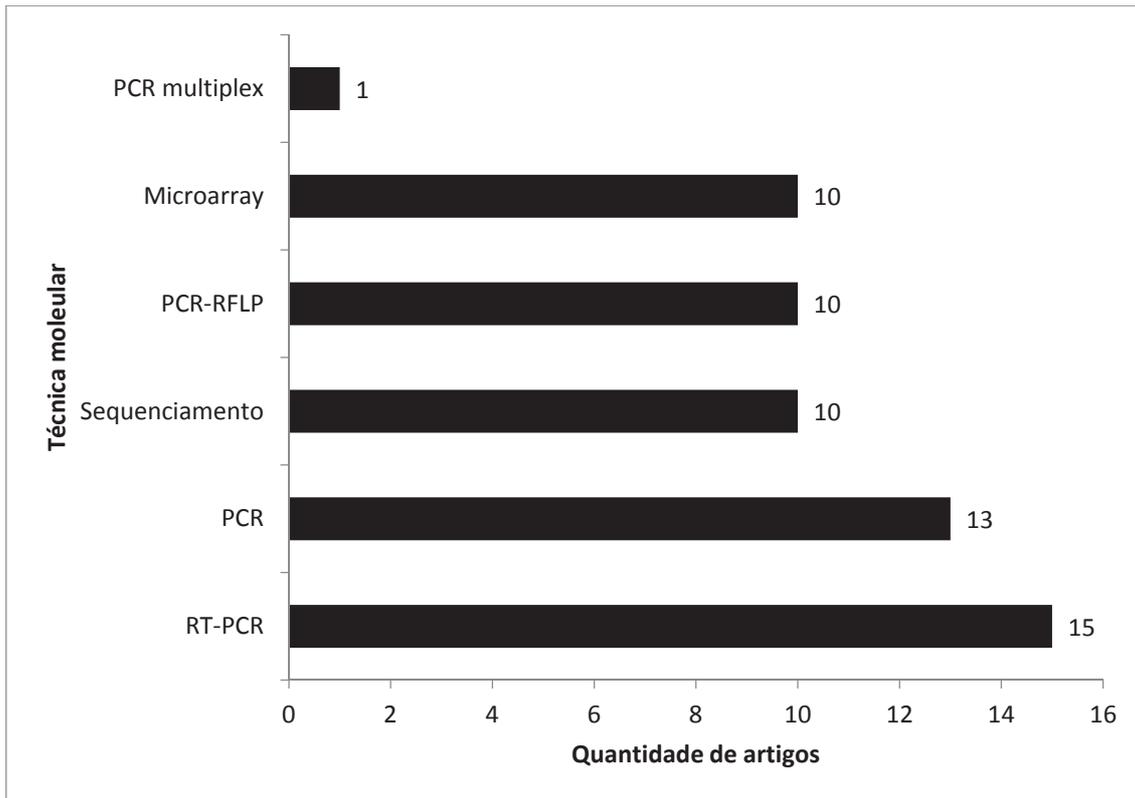
A segunda técnica mais utilizada foi a PCR com 13 artigos, é uma metodologia que se baseia na amplificação exponencial seletiva de uma quantidade reduzida de DNA de uma única célula. Essa amplificação é capaz de gerar quantidades suficientes de genes específicos a partir de amostras de DNA para a análise de mutações. Porções particulares de um gene são rapidamente amplificadas com o uso de iniciadores específicos ao gene. O segmento amplificado pode ser sequenciado ou testado pelos métodos de hibridização ASO (oligonucleotídeo alelo-específico) para detectar uma mutação (Nussbaum, 2008).

Posteriormente, com 10 artigos temos o método de sequenciamento, ou sequenciamento de Sanger, Prêmio Nobel Prize em 1980. O método se vale de análogos químicos denominados didesoxinucleotídeos. Uma fita simples de DNA que será sequenciada, é hibridizada com um iniciador de desoxinucleotídeos marcado na ponta 5'. Quatro misturas de reação são preparadas onde os iniciadores utilizados serão alongados

por uma DNA polimerase. Cada mistura contém os quatro desoxinucleosídeos trifosfato normais mais um dos quatro didesoxinucleosídeos trifosfato em uma razão de aproximadamente 1/100. Uma vez que um didesoxinucleotídeo não tem ponta 3'-OH, não é possível haver alongação a partir do nucleotídeo adicionado, parando a reação. Desta forma, cada mistura de reação produzirá cadeias prematuramente terminadas de acordo com toda ocorrência de um didesoxinucleotídeo adicionado. Cada mistura é então separada em um gel de sequenciamento por eletroforese para se detectar cada um dos nucleotídeos presentes na sequência de DNA lida.

PCR-RFLPP com 10 artigos, ou polimorfismo no comprimento de fragmentos obtidos por corte da fita dupla de DNA, que é evidenciado pela fragmentação do DNA através do uso de enzimas de restrição e observado por hibridização destes fragmentos com sequências homólogas de DNA marcadas com radioatividade ou compostos que desencadeiam uma reação de luminescência. Para que o polimorfismo seja detectado, é necessário que as sequências de nucleotídeos nas fitas de DNA de dois ou mais indivíduos comparados sejam distintas.

Microarray, também com 10 artigos, micro arranjo de DNA ou Chip de, é uma coleção de pontos microscópicos, usualmente preenchidos com DNA, que contém sondas para determinadas moléculas-alvo produzindo resultados quantitativos, como expressão gênica. Esta técnica pode ser distinguida por diversas características como: a natureza da sonda, o suporte sólido usado, e o método usado para direcionamento da sonda. As sondas utilizadas são sintetizadas e fixadas em uma superfície sólida como pequenos pontos microscópicos chamados de *spots*. Cada *spot* contém milhares de sondas idênticas que irão hibridizar com moléculas-alvo marcadas com fluoróforos. Uma hibridização forte entre a sonda e a molécula irá resultar em um aumento de fluorescência acima dos níveis basais, o que pode ser medido por um scanner de fluorescência. Os dados podem então ser analisados por uma variedade de métodos de bioinformática. Geralmente a técnica de microarranjo de DNA tem aplicações direcionadas para análise de expressão gênica e de mutações pontuais. Atualmente, tem-se expandido as aplicações de microarranjo para as áreas de farmacogenômica, diagnóstico de doenças infecciosas e genéticas e na área forense (Nussbaum, 2008; Alberts, 2010).

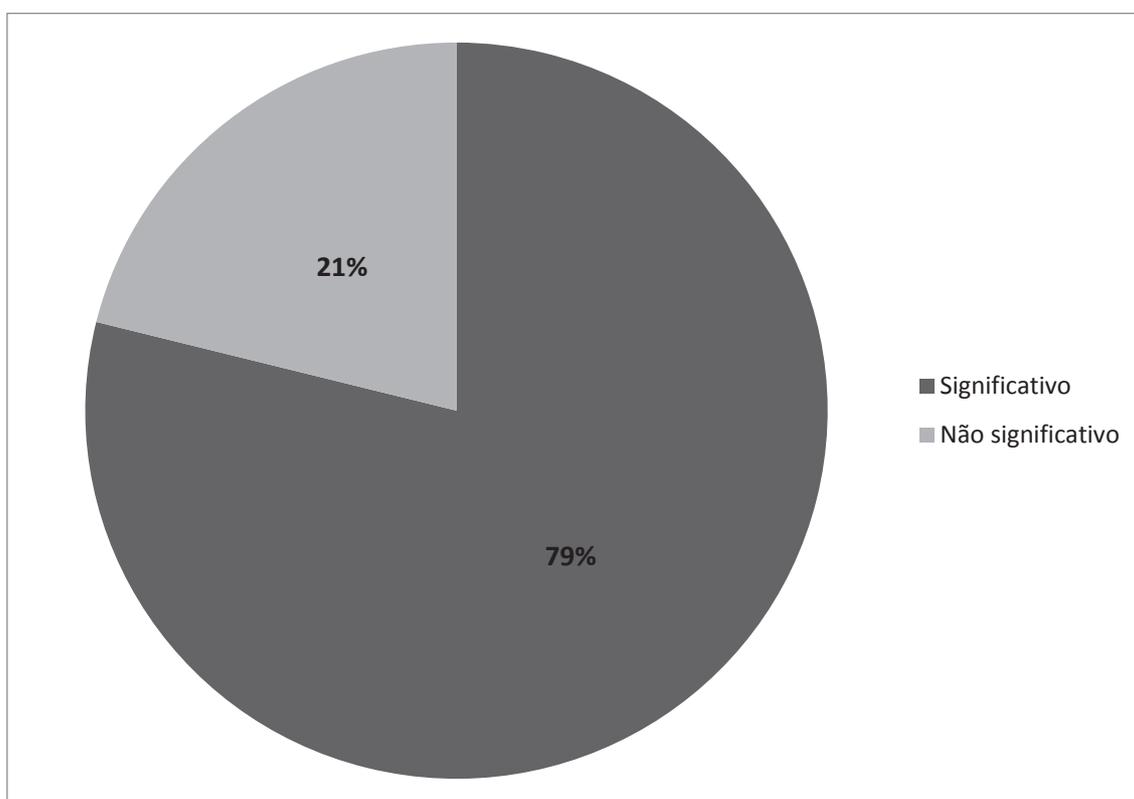


**Figura 7.** Técnicas Moleculares usadas nas pesquisas sobre pré-eclâmpsia.

Figura 8. Mutação genética é a mudança na sequência de nucleotídeos ou no arranjo de DNA. Podem ser classificadas em três categorias: genômicas, afetando o número de cromossomos da célula; cromossômicas, quando alteram a estrutura dos cromossomos específicos e; gênicas quando alteram os genes individualmente. Nas mutações gênicas, quando sua frequência é maior que 1% dos cromossomos da população, denominamos polimorfismo. Um gene é considerado polimórfico quando possui duas ou mais variantes alélicas, sendo que ao menos duas delas têm frequência maior que 1% na população geral. Essas diferenças genéticas podem ou não ter consequências fenotípicas. A extensão do polimorfismo varia muito e pode se manifestar de diferentes formas, segundo sua localização em: polimorfismos nucleotídicos individuais ou SNPs, que ocorrem uma vez a cada 1.000 pares de bases e se caracteriza por substituição de uma ou outra das duas bases em um local; polimorfismo por inserção-deleção ou Indels, relacionado dois a 100 nucleotídeos. Os Indels podem ser simples ou multialélicos. Simples na presença ou ausência de um segmento curto de DNA e multialélico com números variáveis de um segmento de DNA. Os Indels multialélicos são subdivididos em, microssatélites formados por unidades de dois a quatro unidades de nucleotídeos e, minissatélites formados de um número variado de cópias de uma

sequência de DNA com 10 a 100 pares de bases de comprimento (Keen, 2002; Nussbaum 2008).

Analisando os resultados e conclusões dos 89 artigos estudos selecionados, identificou-se que em 79% deles, ou seja 45 loci, polimorfismos genéticos com associação significativa com a pré-eclâmpsia, orientando que, seu padrão de herança não segue os padrões mendelianos, porque não são causados por genes mutantes individuais e também não ocorrem, em média ou em proporções fixas entre a descendência de tipos específicos de acasalamentos. Mostrando que esta patologia tem características de herança multifatorial, onde existe uma associação de polimorfismos de genes envolvidos entre si e sendo influenciados pela influência do meio ambiente (Zugaib, 2016; Nussbaum, 2008).



**Figura 8.** Polimorfismos genéticos estudados que mostraram associação significativa ou não com a pré-eclâmpsia.

## 8. CONCLUSÕES

- Observamos aumento significativo e crescente de trabalhos publicados a partir de 2005 até 2015.

- Os autores, países, revistas e instituições que mais publicaram estão entre os países desenvolvidos sendo o idioma inglês presente em 96% das publicações.

- O Brasil participou com apenas 4% das publicações confirmando a necessidade de mais investimento para futuros estudos.

- A pré-eclâmpsia por ser uma patologia relacionada a reprodução humana e por ser uma das principais causas de mortalidade materna em todo o mundo, desperta maior interesse na área médica para a investigação.

- Em relação a alterações genéticas como causa de pré-eclâmpsia, não encontramos um gene diretamente relacionado como no padrão de herança mendeliano, mas sim uma relação de 45 possíveis loci com fatores ambientais.

- Alguns polimorfismos encontrados estão diretamente relacionados com as teorias que tentam explicar a fisiopatologia, outros polimorfismos que ainda precisam ser investigados para melhor explicar essa patologia que se mostra com característica de herança multifatorial, com uma complexa interações entre diversos fatores genéticos e ambientais.

- Portanto, é importante mais estudos complementares de geneticistas e epidemiologistas genéticos para melhor determinar os fatores genéticos e ambientais de maior associação com a pré-eclâmpsia, para maior esclarecimento do mecanismo complexo da pré-eclâmpsia.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. AKERMAN, M. Medidas de experiência e cienciometria para avaliar impacto da produção científica. Ver Saúde Pública 2013; 47(4); 824-8.
2. ALBERTS, B. et al. *Biologia Molecular da célula*. Tradução Ana Letícia de Souza Vanz. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1268 p.
3. ALVES, C. et al. Major histocompatibility complex: its role in the physiology of pregnancy and in the pathogenic mechanisms of obstetric complications. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Vol.7 nº 4 Recife Oct.-Dec. 2007.
4. BARBOSA DE LIMA, T. et al. Polimorfismos de genes de citocinas na pré-eclâmpsia. *Femina/ abri 2009/vol 37/ nº 4*.
5. BEST LG et al. Genetic variants, immune function, and risk of pre-eclampsia among American Indians. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Feb; 67(2): 152-9. Doi: 10.1111-j1600-0897.2011.01076.x.Epub 2011 Oct 17.
6. BITTENCOURT L, PAULA A. Análise cienciométrica de produção científica em unidades de conservação federais no Brasil. *ENCICLOPEDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer- Goiânia, v. 8, N. 14; P. 2044 – 2012*.
7. BLANGERO J, 2016. The University of Texas Rio Grande Valley disponível em <http://www.utrgv.edu> >. Acesso em: 13 de jun. 2016.
8. CARNEIRO, F.M.; NABOUT, J.C.; BINI, L.M. Trends in the scientific literature on phytoplankton. *Limnology*, v. 9, pp. 153-158. 2008.
9. CAVALLI R. et al. Predição de pré-eclâmpsia. Ver Bras Ginecol Obstetricia, 2009; 31 (1); 1-4.
10. CHAPULA CA. O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. *Ci. Inf., Brasília, v. 27, n. 2, p. 134-140, maio/ago. 1998*.
11. Chenthran et al. Polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with pre-eclampsia and low birthweight. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 may; 40(5): 1235-42. Doi: 10.1111-jog.12362.
12. DAHLBACK B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis is due to a mutation in the factor V gene. *Haemostasis* 1994; 24: 139-51.
13. ERNEST LM et al. Stillbirth: Genome-wide copy number variation profiling in archived placental umbilical cord samples with pathologic and clinical correlation.

- Placenta. 2015 Aug; 36(8): 783-9. Doi: 10.1016-j.placenta. 2015.04.010. Epub 2015 may 15.
14. ESPINAK E. Indicadores Cienciométricos. Ci. Inf., Brasília, v. 27, n. 2, p. 141-148, maio/ago. 1998.
  15. FERRAZ L, BORDIGNON M. Mortalidade materna no Brasil: uma realidade que precisa melhorar. Revista Baiana de Saúde Pública. V.36, n. 2, p.527-538, abril/jun. 2012.
  16. FERREIRA LC. et al. Association between ACVR2A na earl-onset preeclampsia: Replication study in a Northeastern Brazilian population. Placenta (Eastbourne), v.36, p. 186-190, 2014.
  17. FREITAS F. et al. Rotinas em Obstetrícia. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
  18. Gonçalves Dias J et al. Mortalidade materna. Rev. Med Minas Gerais 2015; 25(2): 173-179. 903 p.
  19. GRANDONE et al. Factor V Leiden, C >T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. Thromb Haemost 1997 Jun; 77(6): 1052-4
  20. HARENDRA GG, JAYASEKARA RW, DISSANAYAKE VH. Haplotypes of heparina-binding epidermal-growth-factor-like growth fator gene are associated with pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Jan; 38(1): 239-46. doi: 10.1111-j.1447-0756.2011.01700.x. Epub 2011 Dec 5.
  21. JOHNSON et al. Genetic dissection of the pre-eclampsia susceptibility locus on chromosome 2q22 reveals shared novel risk factors for cardiovascular disease. Mol Hum Reprod. 2013 jul; 19(7): 423-37. doi: 10.1093-molehr-gat011. Epu 2013 Feb 18.
  22. JOHNSON et al. Genome-wide association scan identilifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. PLoS One. 2012; 7(3): E33666. doi: 10.1371-journal.pone.0033666. Epub 2012 Mar 14.
  23. [JOHNSON MP<sup>1</sup>](#), et al. The ERAP2 gene is associated with preeclampsia in Australian and Norwegian populations. [Hum Genet.](#) 2009 Nov;126(5):655-66. doi: 10.1007/s00439-009-0714-x. Epub 2009 Jul 4.
  24. KEEN LJ. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. Transpl Immunol. 2002; 10(2-3):143-6.
  25. KUMAR V et al. Patologia Estrutural y Funcional. 8ª ed. em español, Ed. Elsevier, 2008.

26. LAIT MORSE M. et al. Mortalidade materna no Brasil: o que mostra a produção científica nos últimos 30 anos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 27 (4): 623-638, abril 2011.
27. LYKKE JA et al. Vascular associated gene variants in patients with preeclampsia: results from the Danish National Birth Cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Sep; 91(9): 1053-60. doi: 10.1111 - j.1600-0412.2012.01479.x.
28. MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION, disponível em <https://www.researchgate.net>>. Acesso em 02 de jun. 2016.
29. MOREIRA DE SÁ, R. A.; Oliveira, C. A. *Hermógenes Obstetrícia Básica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 1512 p.
30. MORGAN T, CRAVEN C, NELSON L. Angiotensinogen T23 expression is elevated in decidual spiral arteries. *J Clin Invest*. 1997; 100: 1406-15.
31. MOSES E. University of Western Australia disponível em <https://www.researchgate.net/profile>>. Acesso em 2 jun. 2016.
32. MUNIZ et al. Enos tag SNP haplotypes in hypertensive disorders of pregnancy. *DNA cell Biol*. 2012 Dec; 31(12): 1665-70. doi: 10.1089-dna.2012.1768. Epub 2012 Oct 12.
33. NA S et al. Urotensin-II 143 G-A polymorphism is not associated with the risk of preeclampsia in Korean Women. *Am J Reprod Immunol*. 2011 nov; 66(5): 423-7. doi: 10.1111-j.1600-0897.2011.01022.x. Epub 2011 May 27.
34. *Nature*. ISSN 0028-0836doi: 10.1038-522S34a. [www.nature.com-nature-journal](http://www.nature.com-nature-journal). Acesso em 4 de jun. 2016
35. NTNU. Disponível em [www.ntnu.edu](http://www.ntnu.edu). Acesso em 01 de jun. 2016.
36. NUSSBAUM R, MCINNES R, WILLARD H. *Genética médica*. Trad. Thompson & Thompson. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 525 p.
37. OXFORD UNIVERSITY PRESS. ISSN 0268-1161 e 2350. *Molecular Human Reproduction*, disponível em <https://www.researchgate.net>>. Acesso em 02 de jun. 2016.
38. PENA, S. D. Dez anos de Genoma Humano. *Ciência hoje online: Coluna Deriva Genética*, Rio de Janeiro, n., 11jun. 2010. Disponível em: <<http://ciencia.hoje.uol.com.br-colunas-deriva-genetica-o-genoma-humano-jorge-luis-borges-e-a-biblioteca>> acesso em 15 de jun. de 2016.
39. PETSAS et al. Aberrant expression of corticotropin releasing hormone in preeclampsia induces expression of FasL in maternal macrophages and extravillous trophoblast

- apoptosis. *Mol Hum Reprod*. Novembro 2012; 18(11): 535-45. doi: 10.1093-molehr-gas027. Epub 2012 04 de julho.
40. PRITCHARD A. Statistical bibliography or bibliometricas. *Journal of Documentation*, v. 25, n. 4, p. 348-349. 1969.
41. Public Library of Science. PLoS ONE. Editor Public Library of Science. ISSN 1932-6203. Disponível em <https://www.plos.org> >. Acesso em 01 de jun. 2016.
42. Quixabeira V, Nabout J, Rodrigues F. Trends in genetic literature with the use of flow cytometry. *Cytometry Part A*, v. 77A, pp. 207-210, 2010.
43. REN R et al. Association study between -765G > C and -1195G > A functional polymorphisms in the cyclooxygenase 2 gene and risk of preeclampsia. *Zhonghua Yi Xue Yi CHUAN XUE ZA ZHI*. 2015 apr; 32(2): 245-9. doi: 10.3760-cma.j.issn. 1003-9406.2015.02.021.
44. REZENDE FILHO J., MONTENEGRO, C. A. *Obstetrícia Fundamental*. 12ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2011. 740 p.
45. RODRIGUES J, RODRIGUES F. Genética Humana: tendência na produção científica nos últimos onze anos. *Estudos Goiânia*, v.39, nº 3, p. 353-362, jul.-set. 2012.
46. SATO I et al. Study of association between hypertensive disorders of pregnancy and the human coagulation factor XI gene. [Hypertens Pregnancy](#). 2006;25(1):21-31
47. SERRUYA S. A morte materna no Brasil: razão e sensibilidade. *Ver Bras Ginecol Obstet*. 2012; 34(12): 531-5.
48. SIBAI B, DEKKER G, KUPFERMINEC M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365 (9461) 785-99.
49. SOUZA A. et al. Pré-eclâmpsia. *Femina* – julho 2006 vol 34 nº 7.
50. SPINAK E. Indicadores cienciométricos. *Ciência da Informação*, v. 27, n.2, p. 141-148. 1998.
51. TORRES E, RAMALHO R. O COMPLEXO HLA. *CIENCIA & EDUCACAO*, v. 2, p. 70-76, 1996.
52. TUTEJA G et al. PESNPDB: a comprehensive database of SNPs studied in associated with pre-eclampsia. *Placenta*. 2012 Dec; 33 (12): 1055-7. doi: 10.1016/j.placenta.2012.09.016. Epub 2012 Oct 18.
53. TXBiomed. Disponível em [www.txbiomed.org](http://www.txbiomed.org). Acesso 05 de jun. 2016.
54. UNIMELB. Disponível em [www.unimelb.edu.au](http://www.unimelb.edu.au)>. Acesso em 3 de jun. 2016.

55. University of Western Australia disponível em <https://www.researchgate.net/profile/>. Acesso em 2 jun. 2016.
56. URIBE J B, HAZBÚN A J, HENAO G. *Obstetricia y Ginecologia*. 6ª ed. Colômbia: Quebecor Impreandes, 2000.
57. V LEIDEN, C >T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997 Jun; 77(6): 1052-4.
58. VALENZUELA F et al. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. *Journal of Pregnancy*. Volume 2012(2012), Article ID 632732, 8 pages.
59. VAZQUEZ M., NEVES FORTE W, TEDESCO J. Quantificação das populações e subpopulações de Linfócitos em Gestantes com Pré-eclâmpsia. *RBGO-* v. 26, nº 8, 2004.
60. VERBEEK A.; DEBACKERE K.; LUWEL M.; ZIMMERMANN E. Measuring progress and evolution in science and technology - I: The multiple uses of bibliometric indicators. *Int. J. Manag. Rev.*, Oxford, v. 4, n. 2, p. 179-211, 2002.
61. WANG X et al. Interleukin-1beta-31C-T and -511T-C polymorphisms were associated with preeclampsia in Chinese Han population. *PLoS One*. 2014 Sep 15; 9(9): e106919.doi:10.1371-journal.pone.0106919. eCollection 2014.
62. ZEYBEK B et al. Polymorphisms in the activin A receptor type 2A gene affect the onset time and severity preeclampsia in the Turkish population. *J Perinatal Med*. 2013 jul; 41(4): 389-99. Doi: 10.1515-jpm-2012-0187.
63. ZHAO L, BRACKEN MB, DEWAN AT. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the hiperglycemia and adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Ann Hum Genet*. 2013 jul; 77(4): 277-87.doi: 10.1111-ahg.12021. Epub 2013 Apr 2.
64. ZUGAIB M.; PULCINELI R. *Obstetricia*. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2016. 1329 p.