

POLIMORFISMOS NO GENE *VEGF* PARA O DESENVOLVIMENTO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS GESTACIONAIS: REVISÃO DE LITERATURA**POLYMORPHISMS IN THE *VEGF* GENE TO THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL HYPERTENSIVE SYNDROMES: A LITERATURE REVIEW****POLIMORFISMOS EN EL GEN *VEGF* PARA EL DESARROLLO DE LOS SÍNDROMES HIPERTENSIVOS DE LA GESTACIÓN: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka¹, Cristina Wide Pissetti², Sueli Riul Silva³, Marly Aparecida Spadotto Balarin⁴

RESUMO

Estudos de genes de suscetibilidade para Síndromes Hipertensivas Gestacionais (SGH) são baseados nas hipóteses mais aceitas sobre sua etiopatogênese, como a isquemia placentária e a disfunção endotelial. Na gestação, o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) regula a angiogênese e atua no remodelamento da artéria espiralada. Esta revisão bibliográfica avaliou a associação de polimorfismos genéticos no gene *VEGF* com as SHG, no período de 2004 a 2013, utilizando o Pubmed como fonte de pesquisa. Os polimorfismos +405G/C e -2578C/A foram associados à redução do risco de desenvolver pré-eclâmpsia (PE), +936C/T confere risco maior para desenvolvimento e gravidade de PE. Os polimorfismos rs7664413, rs1485766 e rs6838834 estão associados ao risco de desenvolvimento de PE apenas em mulheres brancas e mulheres negras, respectivamente. Assim, alguns resultados mostraram-se contraditórios, devido ao fato de que estudos envolvendo polimorfismos genéticos são complexos e podem ser válidos em uma população, mas não em outra.

Palavras-Chave: Polimorfismo Genético, Hipertensão Induzida pela Gravidez, Fator de Crescimento do Endotélio Vascular A

ABSTRACT

Studies of susceptibility genes for Gestational Hypertensive Syndromes (SGH) are based on the most accepted hypotheses about its etiopathogenesis, such as placental ischemia and endothelial dysfunction. During pregnancy, the Factor Vascular Endothelial Growth (VEGF) regulates angiogenesis and acts in spiral artery remodeling. This literature review examined the association of genetic polymorphisms in the *VEGF* gene with the SHG in the period 2004-2013, using Pubmed as a research resource. Polymorphisms +405 G/C and -2578 C/A were associated with reduced risk of developing preeclampsia (PE), +936 C/T confers increased risk for the development and severity of PE. The polymorphisms rs7664413, rs1485766 and

¹ Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde; UFTM (Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil). E-mail: sarahtanaka20@hotmail.com;

² PhD, pós-doc, Instituto de Ciências da Saúde; Programa de Pós Graduação em Atenção a Saúde; Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil. E-mail: cristinawpissetti@gmail.com;

³ Enfermeira. Doutora em Enfermagem Fundamental. Professora Associada do Centro de Graduação em Enfermagem da UFTM. E-mail: sueliriul@terra.com;

⁴ Bióloga. Doutora em Genética. Disciplina de Genética; Instituto de Ciências Biológicas e Naturais, UFTM. E-mail: balarin@mednet.com.br.

rs6838834 are associated with the risk of developing PE only in white women and black women, respectively. Thus, some contradictory results were due to the fact that studies involving genetic polymorphisms are complex and may be valid in a population but not in another.

Key Words: Polymorphism, Genetic, Hypertension, Pregnancy-Induced, Vascular Endothelial Growth Factor A

RESUMEN

Estudios de genes de susceptibilidad para Síndromes Hipertensivas Gestacionales (SGH) son basados en las hipótesis más aceptas sobre su etiopatogenia, como la isquemia placentaria y la disfunción endotelial. En la gestación, el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) regula la angiogenese y actúa en el remodelamiento de la arteria espiralada. Esta revisión bibliográfica evaluó la asociación de polimorfismos genéticos en el gene *VEGF* con las SHG, en el período de 2004 hasta 2013, utilizando el Pubmed como fuente de pesquisa. Los polimorfismos +405G/C e -2578C/A fueron asociados a la reducción del riesgo de desarrollar pre-eclámpsia (PE), +936C/T confiere riesgo mayor para desenvolvimiento y gravedad de PE. Los polimorfismos rs7664413, rs1485766 y rs6838834 están asociados al riesgo de desenvolvimiento de PE apenas en mujeres blancas y mujeres negras, respectivamente. Así, algunos resultados se muestraron contradictorios, debido al facto de que estudios envolviendo polimorfismos genéticos son complejos y pueden ser válidos en una población, pero no en otra.

Palabras Clave: Polimorfismo genético, Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), hipertensión inducida por el embarazo.

INTRODUÇÃO

A hipertensão na gestação é constituída por um grupo clinicamente desafiador de complicações na gravidez. No Brasil, é responsável por altas taxas de morbi-mortalidade materno-fetal, sendo considerada um problema de saúde pública. Está associada a um maior risco de hemorragia intra-cerebral, descolamento prematuro de placenta, retardo de crescimento intrauterino, morte intrauterina

e prematuridade. Dados divulgados pelo Ministério da Saúde demonstram que somente no ano de 2011 a hipertensão foi responsável por 20% dos óbitos maternos em todo o país.^{1,2,3}

Segundo o *National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)*⁴ existem quatro categorias de distúrbios hipertensivos na gestação cuja classificação e critérios diagnósticos são apresentados no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1- Classificação e diagnóstico das Síndromes Hipertensivas da Gestação segundo o *NHBPEP*.

DESORDEM	CARACTERÍSTICAS
Hipertensão Arterial Crônica	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg antes da gravidez ou anterior a 20 ^a semana de gestação. Hipertensão diagnosticada pela primeira vez na gestação e que persiste no pós-parto.
Pré eclâmpsia/Eclâmpsia	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg após a 20 ^a semana de gestação e proteinúria ≥ 300 mg/24h. Sinais e sintomas como dor de cabeça, visão turva, dor epigástrica. Plaquetopenia e elevação das enzimas hepáticas também podem ser utilizados como critérios para o diagnóstico.
Hipertensão Arterial Gestacional	Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg após a 20 ^a semana de gestação e que retorna ao normal em até 12 semanas pós-parto.
Pré-eclâmpsia superposta à Hipertensão Arterial Crônica	Elevação aguda da pressão arterial a qual se agregam proteinúria, trombocitopenia ou anormalidades da função hepática, em gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica, com idade gestacional superior a 20 semanas.

Em uma gestação normal, entre a 18^a e a 20^a semana, ocorre a “pseudovasculogênese”. Nela, há a migração dos citotroblastos em direção às arteríolas uterinas espiraladas e sua diferenciação em células com fenótipo endotelial. Isso leva ao remodelamento gradual da camada endotelial desses vasos e destruição do tecido elástico-muscular das artérias e arteríolas, fazendo com que se tornem mais dilatadas, formando um sistema local de baixa resistência arteriolar responsável pelo suprimento sanguíneo adequado para o desenvolvimento e crescimento fetal.⁵

Nas síndromes hipertensivas gestacionais (SHG), principalmente na pré-eclâmpsia (PE), a combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais causa uma invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas defeituosa, levando a redução na pressão da perfusão uteroplacentária, com consequente isquemia/hipóxia da placenta no decorrer da gestação. A isquemia placentária leva a liberação de diversos fatores que iniciam uma cascata de eventos celulares e moleculares que culminam com a disfunção endotelial e o aumento da resistência vascular.⁶

Tabagismo, diabetes, doença renal, obesidade, gravidez múltipla, primiparidade, idade superior a 30 anos, antecedentes pessoais ou familiares de PE e/ou hipertensão arterial crônica e raça negra são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de SHG.^{4,7}

Entre os tipos de hipertensão presentes na gestação, a pré-eclâmpsia isolada ou superposta à hipertensão arterial crônica merecem destaque por estarem associadas aos piores prognósticos maternos e perinatais.⁸

Muitos estudos têm demonstrado que a pré-eclâmpsia (PE) é uma doença com uma forte predisposição familiar. Tem sido relatado que as mulheres com parentes de primeiro grau com PE tem 5 vezes mais risco de desenvolver a doença, enquanto que aquelas com parentes de segundo grau têm seu risco dobrado. No entanto, isso varia de acordo com características geográficas, socioeconômicas e raciais.^{9,10}

Estudos de genes de suscetibilidade a PE são baseados nas hipóteses mais aceitas atualmente sobre sua etiopatogênese. Essas compreendem a isquemia placentária, estresse oxidativo e a má adaptação imunológica materno-fetal e todas elas estão associadas a duas principais características da síndrome clínica da PE: invasão defeituosa do trofoblasto nas artérias uterinas espiraladas no início da

gravidez e disfunção endotelial generalizada.^{11,12}

O sequenciamento do genoma humano possibilitou a identificação de deleções, inserções e duplicações de pares de bases, além de polimorfismos de base única do DNA (SNPs), na maioria dos genes. A presença dessas alterações pode afetar a transcrição gênica e a estabilidade do mRNA, podendo ser a causa da suscetibilidade genética envolvida no surgimento das Síndromes Hipertensivas Gestacionais, principalmente na PE.^{13,14}

O gene do *Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF)* está localizado em 6p21.343, consiste em oito exons e exhibe *splicing* alternativo responsável por formar diversas proteínas. Pelo menos 30 Polimorfismos de um Único Nucleotídeo (SNPs) foram descritos nesse gene, como por exemplo, os localizados na região promotora, posições -1154, -2578 e -634.¹⁵ É um mitógeno específico para células do endotélio vascular. Sua expressão é desencadeada em resposta a hipóxia, oncogenes ativados e inúmeras citocinas. Induz a proliferação de células endoteliais, promove sua migração e inibe a apoptose.¹⁶ Na gestação, regula a angiogênese placentária e materna, além de atuar na remodelação da artéria espiralada.^{17,18} A relevância do VEGF para o sucesso da gestação e anormalidades em sua função possivelmente associadas ao

desenvolvimento das Síndromes Hipertensivas Gestacionais reforça a ideia de que polimorfismos neste gene podem afetar a suscetibilidade para o desenvolvimento das mesmas.¹⁹ Considerando a importância do VEGF e seus polimorfismos genéticos para o desenvolvimento das SHGs, é válido revisar e compilar os dados existentes na literatura até o ano de 2013.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo realizar uma descrição da contribuição de polimorfismos genéticos no gene *VEGF* para a patogênese das Síndromes Hipertensivas Gestacionais.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no PubMed, de artigos publicados na língua inglesa e/ou portuguesa, no período entre 2004 e 2013, usando os seguintes termos: “*VEGF polymorphism and preeclampsia*” e “*VEGF polymorphism and gestational hypertension*”, sendo encontrados 19 artigos. Cinco artigos foram excluídos por não apresentarem o texto completo, dois por serem meta-análises, um por se tratar de carta ao editor, um por avaliar apenas a síndrome HELLP e dois por não analisarem os polimorfismos no gene *VEGF*. Assim, para realização desta revisão, foram utilizados oito artigos com texto completo. A análise dos resultados dos artigos

revisados foi realizada de forma descritiva.

RESULTADOS

Os oito artigos apresentados nesta revisão pesquisaram ao todo 11 polimorfismos no gene *VEGF* e 6 estudos encontraram resultados significativos. Essas pesquisas foram conduzidas em diferentes países: Brasil, Estados Unidos, México, Grécia, Hungria, Coreia e Turquia.

Um estudo investigou três polimorfismos na região promotora do gene *VEGF* em um grupo composto por 303 gestantes brasileiras e encontrou que o haplótipo C-2578, G-1154 e C-634 é menos comum em mulheres com pré-eclâmpsia do que em mulheres com hipertensão gestacional. Essa associação foi verificada apenas em mulheres brancas.¹

Outro trabalho pesquisou quatro polimorfismos no gene *VEGF* em um grupo composto por 606 mulheres americanas. Foi observado que os polimorfismos *rs1485766* e *rs6838834* estão associados ao risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia apenas em mulheres negras, enquanto o polimorfismo *rs7664413* está associado ao risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia apenas em mulheres brancas.²⁰

Em um estudo realizado na população brasileira, foram analisados dois polimorfismos em um grupo composto por 80 mulheres. A presença do alelo -2578 A foi mais frequente em mulheres do grupo

controle do que em mulheres com pré-eclâmpsia.²¹

Já pesquisa realizada na população mexicana, avaliou quatro polimorfismos em 164 mulheres e não foi observada associação entre as frequências alélicas, genotípicas ou haplótipos e a gravidade ou aparecimento de pré-eclâmpsia.²²

Outro grupo analisou três polimorfismos em 115 mulheres gregas e encontrou diferença estatisticamente significativa apenas para as frequências alélicas do polimorfismo +936 C/T entre o grupo controle e mulheres com pré-eclâmpsia grave.²³

A análise de dois polimorfismos em 180 mulheres húngaras encontrou que presença do alelo +405 G em mulheres grávidas nulíparas está associada com um risco diminuído de desenvolvimento de PE grave.²⁴

O polimorfismo +936 C/T foi estudado em um grupo composto por 319 gestantes coreanas e foi observada associação entre o alelo T e um risco aumentado de PE. Foi observado pela análise multivariada que o alelo T é um fator de risco independente para o desenvolvimento de PE.²⁵

O polimorfismo +813 C/T foi analisado em um grupo composto por 123 mulheres turcas e nenhuma associação entre os polimorfismos estudados e desenvolvimento de PE foi observado.¹²

A Tabela 1 apresenta uma síntese dos resultados em relação aos polimorfismos estudados, técnica utilizada para detecção do polimorfismo, principais resultados e país de origem.

Tabela1 - Polimorfismos no gene *VEGF* estudados em mulheres com síndromes hipertensivas gestacionais e normotensas (grupo controle).

Gene	Polimorfismos	Técnica de Estudo	Grupos estudados	Susceptibilidade/ Associação	Referências
VEGF	-2578C/A, -1154G/A, -634G/C	Ensaio TaqMan SNP	108 gestantes saudáveis, 101 com hipertensão gestacional e 94 com PE	Efeito protetor do haplótipo C-2578, G-1154 e C-634 contra o desenvolvimento de PE (apenas em mulheres brancas). Sem efeito na HG	Sandrim et al., 2009
VEGF-A	rs833068	Ensaio IBCv2 (Illumina)	489 – não brancas (305 casos) 117 – brancas (32 casos)	Associação com o desenvolvimento de PE em mulheres não brancas	Srinivas et al., 2010
VEGF-C	rs1485766 rs7664413	Ensaio IBCv2 (Illumina)	489 – não brancas (305 casos) 117 – brancas (32 casos)	Associação em mulheres não brancas Associação em mulheres brancas	Srinivas et al., 2010
VEGF	+936C/T -2578C/A	PCR/RFL P	52 mulheres com PE 28 mulheres grupo controle	VEGF +936C/T: sem associação com a pré- eclâmpsia. VEGF -2578C/A: alelo A mais frequente no grupo controle do que no grupo de mulheres com PE.	Cunha et al., 2011
VEGF	-2578C/A (rs699947), -1154G/A (rs1570360), (+405G/C (rs2010963), -7C/T rs25648	PCR/RFL P Ensaio TaqMan SNP	86 mulheres com PE 78 mulheres normotensas	Sem associação dos alelos, genótipos e haplótipos com o desenvolvimento da PE	Garza-Veloz et al., 2011
VEGF	-2578C/A, -634G/C e 936C/T	PCR/RFL P	42 mulheres com PE 73 mulheres do grupo controle	Sem associação dos alelos e genótipos com o desenvolvimento da PE	Papazoglou et al., 2004
VEGF	+405G/C -2578C/A	PCR/RFL P	84 mulheres com PE 96 mulheres do grupo controle	Portadores do alelo +405G têm menor suscetibilidade ao desenvolvimento de PE, que pode ser modificada pela presença do alelo - 2578A	Bányász et al., 2006
VEGF	+936C/T	PCR/RFL P	110 mulheres com PE 209 mulheres do grupo controle	Alelo +936T foi mais frequente entre o grupo de mulheres com PE.	Shim et al., 2007
VEGF	+813C/T	PCR/RFL P	31 mulheres com trabalho de parto pré- termo 34 mulheres com PE 58 mulheres do grupo controle	Não houve associação entre PE e os genótipos do polimorfismo estudado	Atis et al., 2012.

DISCUSSÃO

Embora o gene *VEGF* seja extremamente polimórfico, poucos estudos têm tentando demonstrar as implicações funcionais destas variantes genéticas e o desenvolvimento das síndromes hipertensivas gestacionais.¹⁹

O haplótipo C-2578, G-1154 e C-634 foi mais comum no grupo de mulheres com hipertensão gestacional, sugerindo um efeito protetor contra o desenvolvimento de PE. Isso demonstra que existe uma base genética diferente para o desenvolvimento de cada uma dessas condições, pelo menos em relação aos componentes hereditários relacionados ao gene *VEGF*.¹⁹ Esses resultados são semelhantes aos observados por outro grupo²¹ onde a presença do alelo -2578A foi mais frequente nas mulheres do grupo controle, reforçando a ideia de que este polimorfismo possa ter um efeito protetor contra o desenvolvimento de formas mais graves de hipertensão na gestação, como é o caso da PE.²¹ No entanto, portadoras do alelo -2578A tiveram hipertensão e proteinúria diagnosticados mais precocemente, sugerindo que polimorfismos que predisõem à baixa produção de VEGF possam contribuir para o desenvolvimento precoce de PE.²² No entanto, outros trabalhos^{22,23} não encontraram associação do polimorfismo -2578 C/A com a PE. Essa

divergência de resultados pode ser explicada por alguns interferentes como: tamanho da amostra, diferentes critérios para classificação das síndromes hipertensivas gestacionais e população estudada.²⁶

O alelo +936T foi mais frequente em mulheres com PE grave, indicando que sua presença possa estar associada ao desenvolvimento de formas mais severas de PE.^{21,23} Outros autores,¹⁹ entretanto, não encontraram associação entre o polimorfismo +936C/T e a PE. A presença desse polimorfismo já foi associada à redução da capacidade dos tecidos maternos em regular a produção de VEGF, tendo um efeito considerável sobre a modificação da doença.²³

Em relação à presença do alelo +405G, portadoras desse alelo apresentam um fator protetor independente contra o desenvolvimento de PE grave.²⁴ O genótipo GG do polimorfismo +405G/C foi associado a uma maior produção de VEGF, enquanto níveis intermediários foram associados com o genótipo GC e uma produção reduzida com o genótipo CC.¹⁵

Foi observada associação entre os polimorfismos rs1485766 e rs6838834 e PE apenas em mulheres negras, enquanto o polimorfismo rs7664413 foi associado ao risco de desenvolvimento de PE apenas em mulheres brancas.²⁰ Em outro estudo,²⁷ foi

descrito que mulheres negras que já apresentaram PE têm um risco maior de desenvolvê-la de forma mais grave em gestações futuras e são mais afetadas do que mulheres brancas ou hispânicas. Quando a origem racial materna e uma ampla gama de resultados adversos da gravidez foram considerados, mulheres afro-caribenhas têm maior prevalência de PE e hipertensão gestacional quando comparadas com mulheres caucasianas. Esses achados reforçam a ideia da existência de um componente racial/ étnico para o risco de desenvolvimento das síndromes hipertensivas na gestação.²⁸

A maioria dos genes candidatos e todos os exames do genoma até agora se concentraram principalmente nos fatores genéticos maternos, mas existem evidências crescentes de que a carga genética fetal influencia a suscetibilidade materna para PE.²⁹ Visto por este prisma, estudos sobre os níveis de VEGF circulantes e a investigação de polimorfismos maternos e fetais neste gene seriam mais informativos sobre possíveis associações entre VEGF e as síndromes hipertensivas gestacionais.²³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão, foram apresentados alguns polimorfismos no gene *VEGF* que têm sido estudados nos últimos anos em relação a possível contribuição de cada um no desenvolvimento das síndromes

hipertensivas gestacionais. O polimorfismo +936C/T parece ter uma contribuição para o desenvolvimento de PE, enquanto os polimorfismos -2578C/A e +405G/C parecem estar associados a um menor risco. Os polimorfismos rs1485766, rs6838834 e rs7664413 foram associados ao risco de desenvolvimento de PE, no entanto, estudos adicionais com amostras maiores se tornam necessários para confirmar esses achados. Dada a maior gravidade, grande parte dos artigos encontrados investigou apenas a PE. Esse fato ressalta a importância da realização de mais estudos envolvendo os outros tipos de hipertensão que ocorrem na gestação para avaliar as possíveis diferenças genéticas envolvidas. É válido ressaltar que estudos envolvendo polimorfismos são complexos, pois embora possa haver uma associação genética válida para determinada população, esses dados podem ser divergentes quando outra população é estudada.

Financiamento

FAPEMIG (CBB-APQ 00838-11), UFTM.

REFERÊNCIAS

1. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011; 25(4): 391-403.
2. Vest AR, Cho LS. Hypertension in Pregnancy. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(3):395.

3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Mortalidade maternal no Brasil, 2013.
4. NHBPEP. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;1833(1):S1-S22.
5. Fisher SJ, Damsky CH. Human cytotrophoblast invasion. *Semin Cell Biol* 1993; 4(3):183-8.
6. Kharfi A, Guiguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest JC. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem* 2003; 36(5): 323-31.
7. Freire CMV, Tedoldi CL. Hipertensão arterial na gestação. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(6): e110-e178.
8. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension during Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2):109-27.
9. Ros HS, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000; 91 (4):256–260.
10. Valenzuela FJ, Pérez-Sepúlveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of Preeclampsia. *J pregnancy* 2011; 2012:8.
11. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1359-75.
12. Atis A, Oruc O, Aydin Y, Cetincelik U, Goker N. Vascular endothelial growth factor gene +813CC polymorphism in fetus is associated with preterm labour but not with pre-eclampsia in Turkish pregnant women. *Int J Immunogenet* 2012; 39(3): 241-6.
13. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med* 2008;36(1):38-58.
14. Cavalli RC, Sandrim VC, Tanus Dos Santos JE, Duarte G. Predição de pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31(1):1-4.
15. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine* 2000; 12(8):1232-5.
16. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13(1): 9-22.
17. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004; 25(2-3): 103-13.
18. Galazios G, Papazoglou D, Tsikouras P, Kolios G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy. *J Maternal-Fetal and Neonatal Med* 2009; 22:371-378.
19. Sandrim VC, Palei ACT, Cavalli RC, Araújo FM, Ramos ES, Duarte et al. Vascular endothelial growth factor genotypes and haplotypes are associated with pre-eclampsia but not with gestational hypertension. *Mol Hum Reprod* 2009; 15(2): 115-20.
20. Srinivas SK, Morrison AC, Andrela CM, Elovitz MA. Allelic variations in angiogenic pathway genes are associated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(5): 445e1-11.
21. Cunha VMP, Grecco RLS, Paschoini MC, Ruiz MT, Balarin MAS. Polimorfismos genéticos do fator de crescimento do endotélio vascular na pré-eclâmpsia. *Ver Bras Ginecol Obstet* 2011; 33(7): 158-63.
22. Garza-Veloz I, Castruita-De La Rosa C, Cortes-Flores R, Martinez-Gaytan V, Rivera-Muñoz JE, Garcia-Mayorga EA et al. No association between polymorphisms/haplotypes of the vascular endothelial factor growth gene and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 16:11-35.
23. Papazoglou D, Galazios G, Koukourakis MI, Panagopoulos I, Kontomanolis EN, Papatheodorou K et al. Vascular endothelial growth factor gene

polimorphisms and pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(5): 321-4.

24. Bányász I, Szabó S, Bokodi G, Vannay A, Vásárhelyi B, Szabó A et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2006; 12(4): 233-6.

25. Shim JYMD, Jun JKMD, Jung BKMS; Kim SHMD, Won HSMD, Lee PR et al. Vascular endothelial growth factor gene +936C/T polymorphism is associated with preeclampsia in Korean women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3): 271 e1-4.

26. Muniz JJ, Izidoro-Toledo TC, Metzger IF, Sandrim VC, Tanus-Santos JE. Interethnic differences in the distribution of clinically relevant vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms. *DNA Cell Biol* 2009;28(11):567-72.

27. Mbah KA, Alio AP, Marty PJ, Bruder K, Wilson R, Salihu HM. Recurrent versus isolated pre-eclampsia and risk of fetal-infant morbidity outcomes: racial/ethnic disparity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156(1):23-28.

28. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(3): 278-85.

29. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngrímsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;105(2):94-113.

Artigo recebido em 21/05/2014.

Aprovado para publicação em 25/09/2014.