v7.n8.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

CONTRIBUIÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS NO GENE DO RECEPTOR DE MORTE CELULAR PROGRAMADA 1 (PD-1) PARA O DESENVOLVIMENTO DA PRÉ-ECLÂMPSIA

CONTRIBUTION OF GENETIC VARIANTS IN THE PROGRAMMED CELL DEATH RECEPTOR 1 (PD-1) GENE TO THE DEVELOPMENT OF PRE-ECLAMPSIA

CONTRIBUCIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DEL GEN DEL RECEPTOR 1 DE MUERTE CELULAR PROGRAMADA (PD-1) AL DESARROLLO DE LA PREECLAMPSIA

Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka[1], Roseane Lopes da Silva Grecco[2], Andrezza Cristina Cancian Hortolani Cunha[3], Naila Francis Paulo de Oliveira[4], Fernanda Bernadelli de Vito[5], Marly Spadotto Balarin[6], Cristina Wide Pissetti[7]

e788636

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8636

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

A pré-eclâmpsia (PE), condição hipertensiva exclusiva da gestação, é uma desordem multissistêmica de etiologia desconhecida. Sugere-se que a pré-eclâmpsia se desenvolva quando o processo inflamatório, comum a todas as mulheres na segunda metade da gestação, torna-se descompensado (teoria inflamatória). A desordem seria, portanto, o resultado da resposta inflamatória sistêmica contra a gestação. Morte celular programada-1 (PD-1) e seu ligante (PD-L1) têm surgido como moléculas importantes na regulação da tolerância imunológica. Sabendo-se que a pré-eclâmpsia está associada a má adaptação da tolerância imunológica, é interessante estudar variantes genéticas existentes no gene*PD-1* e que podem estar associadas com maior predisposição à doença. Portanto, o objetivo deste estudo é identificar a frequência dos polimorfismos genéticos rs2227982 e rs36084323 no gene *PD-1* em mulheres com pré-eclâmpsia e mulheres do grupo controle, buscando associá-los com a predisposição ao desenvolvimento da PE. A amostra foi composta por 89 gestantes com pré-eclâmpsia e 174 mulheres sem histórico de alterações pressóricas durante a gestação. A obtenção dos genótipos foi obtida por discriminação alélica, usando a metodologia TaqMan. As análises estatísticas foram realizadas de acordo com o tipo de variável, no programa IBM SPSS. Houve associação entre os genótipos AA e GA do polimorfismo rs2227982 e o grupo controle. Não houve associação entre o polimorfismo rs36084323 e a PE. Nossos achados apontam para a necessidade de mais estudos de polimorfismos genéticos da via PD-1/PD-1L em mulheres com PE.

PALAVRAS-CHAVE: Pré-Eclâmpsia. Polimorfismo Genético. Apoptose. Receptor de Morte Celular Programada 1.

ABSTRACT

Pre-eclampsia (PE), a hypertensive condition exclusive to pregnancy, is a multisystem disorder of unknown aetiology.

[1] Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
[2] Mestre em Ciências da Saúde, professora pesquisadora da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
[3] Mestre em Ciências da Saúde, doutoranda do Programa de Pós Graduação em Biociências, Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
[4] Doutora em Biologia Bucodental, professora pesquisadora da Universidade Federal da Paraíba.
[5] Doutora em Ciências da Saúde, professora pesquisadora da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
[6] Doutora em Ciências Biológicas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
[7] Doutora em Ciências da Saúde, professora pesquisadora da Universidade Federal da Paraíba.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

It is suggested that pre-eclampsia develops when the inflammatory process, common to all women in the second half of pregnancy, becomes decompensated (inflammatory theory).The disorder would therefore be the result of the systemic inflammatory response against pregnancy. Programmed cell death-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) have emerged as important molecules in the regulation of immunological tolerance. Knowing that pre-eclampsia is associated with maladaptation of immunological tolerance, it is interesting to study whether genetic variants in the PD-1 gene may be associated with a greater predisposition to pre-eclampsia. Therefore, the aim of this study was to identify the frequency of genetic polymorphisms (rs2227982 and rs36084323) in the PD-1 gene in women with pre-eclampsia and women in the control group, in an attempt to associate it with a predisposition to developing PE. A sample was selected comprising 89 pregnant women with pre-eclampsia and 174 women with no history of blood pressure changes during pregnancy. Genotypes were obtained by allelic discrimination using the TaqMan methodology. Statistical analyses were carried out according to the type of variable in the IBM SPSS statistical programme. There was an association between the AA and GA genotypes of the rs2227982 polymorphism and the control group. There was no association between the rs36084323 polymorphism and PE. Our findings point to the need for further studies of genetic polymorphisms of the PD-1/PD-1L pathway in women with PE.

KEYWORDS: *Pre-Eclampsia. Polymorphism, Genetic. Apoptosis. Programmed Cell Death 1 Receptor.*

RESUMEN
La preeclampsia (PE), una afección hipertensiva exclusiva del embarazo, es un trastorno multisistémico de etiología desconocida. Se sugiere que la preeclampsia se desarrolla cuando el proceso inflamatorio, común a todas las mujeres en la segunda mitad del embarazo, se descompensa (teoría inflamatoria). Por lo tanto, el trastorno sería el resultado de una respuesta inflamatoria sistémica contra el embarazo. La proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1) han surgido como moléculas importantes en la regulación de la tolerancia inmunológica. Sabiendo que la preeclampsia se asocia con una mala adaptación de la tolerancia inmunológica, es interesante estudiar las variantes genéticas en el gen PD-1 que podrían estar asociadas con una mayor predisposición a la enfermedad. Por consiguiente, el objetivo de este estudio es identificar la frecuencia de los polimorfismos genéticos rs2227982 y rs36084323 en el gen PD-1 en mujeres con preeclampsia y en mujeres del grupo control, buscando asociarlos con la predisposición al desarrollo de PE. La muestra estuvo compuesta por 89 mujeres embarazadas con preeclampsia y 174 mujeres sin antecedentes de cambios en la presión arterial durante el embarazo. Los genotipos se obtuvieron mediante discriminación alélica, utilizando la metodología TaqMan. Los análisis estadísticos se realizaron según el tipo de variable, utilizando el programa IBM SPSS. Se observó una asociación entre los genotipos AA y GA del polimorfismo rs2227982 y el grupo control. No se encontró asociación entre el polimorfismo rs36084323 y la preeclampsia. Nuestros hallazgos sugieren la necesidad de realizar más estudios sobre polimorfismos genéticos de la vía PD-1/PD-1L en mujeres con preeclampsia.

PALABRAS CLAVE: *Preeclampsia. Polimorfismo genético. Apoptosis. Receptor de muerte celular programada 1.*

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) pode ser definida como uma desordem multissistêmica e potencialmente letal da gestação. É caracterizada pelo aparecimento de hipertensão e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

proteinúria após a 20ª semana de gestação ou sinais associados à pré-eclâmpsia de início recente na ausência de proteinúria (Brown *et al.*, 2018). A forma de aparecimento precoce é frequentemente definida pelo parto prematuro, antes das 34 semanas de gestação e alta taxa de restrição de crescimento intrauterino. Em contrapartida, a forma de início tardio (parto após 34 semanas de gestação) não apresenta restrição de crescimento do neonato. Entretanto, pode apresentar complicações como a eclâmpsia e HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetas baixas) que são uma ameaça à vida da mulher (Caughey et al., 2021).

Apesar dos avanços no campo da medicina materno-infantil, a PE continua sendo a principal causa de morte materna e fetal, especialmente em países em desenvolvimento (Yang *et al.*, 2021). Há, ainda, muitas dúvidas e controvérsias na compreensão da patogênese da PE.

Os principais fatores de risco são a primiparidade, doença renal, hipertensão crônica, obesidade, idade materna avançada, gestação múltipla ou molar e diabetes pré-gestacional ou gestacional (Staff *et al.*, 2019).

Staff (2019) revisou o modelo de PE em dois estágios distintos e concluiu que este modelo é consistente com as descobertas científicas atuais, epidemiologia e fisiopatologia da PE. Começa a explicar a heterogeneidade das apresentações clínicas, incluindo sua apresentação apenas com sinais maternos ou em combinação com restrição do crescimento fetal. Assim, acredita-se que aspectos moleculares, imunológicos, genéticos e ambientais contribuem com as diferentes apresentações clínicas da síndrome placentária, das quais a pré-eclâmpsia é uma delas. Além de ser uma ameaça à vida da mulher e do feto, aumenta o risco de doenças cardiovasculares na mãe e na criança e seu desfecho e progressão não podem ser previstos (Staff et al., 2016).

Neste sentido, a busca por fatores que predisponham ao desenvolvimento de PE pode auxiliar na intervenção e tratamento precoces.

Do ponto de vista epidemiológico, muitos estudos têm apontado que a PE é uma doença com forte predisposição familiar, que também varia de acordo com características geográficas, socioeconômicas e raciais (Bezerra *et al.*, 2010; Valenzuela *et al.*, 2012). Somado a isso, foram descritos *loci* de suscetibilidade ao desenvolvimento da PE. Em famílias da Austrália e Nova Zelândia, foram identificados dois *loci*: 2p12 e 2q23 (Moses *et al.*, 2000). Já em famílias da Finlândia, os *loci* identificados foram 2p25 e 9p13 (Laivuori *et al.*, 2003). Para a maioria da população, no entanto, a PE parece representar uma desordem genética complexa e ocorre como resultado de numerosas variantes comuns em diferentes *loci* que, individualmente têm pequeno efeito, mas coletivamente contribuem para a suscetibilidade à doença (Williams *et al.*, 2011).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os principais fatores envolvidos na patogênese da pré-eclâmpsia incluem a má adaptação imunológica, hemodinâmica, função endotelial, desordens trombofílicas, estresse oxidativo e metabolismo lipídico. Todos esses mecanismos englobam fatores genéticos que podem ser responsáveis pelas mudanças patogênicas que ocorrem (Agius *et al.*, 2018).

Considerando a má adaptação imunológica, o desenvolvimento da resposta imune materna aos antígenos fetais e a deficiência de células T-regulatórias (Tregs) pode levar à pré-eclâmpsia. Uma explicação possível para a função reduzida das Tregs em mulheres com PE é a presença de células Tregs exaustas que expressam PD-1, uma molécula regulatória associada com capacidade proliferativa e supressão imune reduzidas (Daraei *et al.*, 2019).

A proteína de morte celular programada (PD-1) regula negativamente a ativação de célula T pela ligação aos seus receptores PD-L1 e PD-L2 de forma coestimuladora negativa. Pouco é conhecido sobre o envolvimento da imunorregulação mediada por PD-1 na gestação e nas desordens relacionadas à gestação (Meggyes et al., 2019).

Foi observado que um aumento no número de moléculas PD-1 nas células Tregs pode ter um papel importante na PE e, consequentemente ser recomendado como alvo terapêutico para a doença (Daraei *et al.*, 2019).

Polimorfismos genéticos podem afetar o processo de ativação gênica normal e a iniciação transcricional, consequentemente influenciando a quantidade de mRNA e da proteína codificada (de Vooght *et al.*, 2009). Ambos PD-1 e PD-L1 são polimórficos (Hashemi *et al.*, 2019).

Desse modo, por se tratar de um distúrbio complexo, estudos com diferentes genes candidatos são importantes no esclarecimento da etiologia da pré-eclâmpsia, além de serem úteis como marcadores genéticos de suscetibilidade. Essas variações nos genes podem causar alterações na estrutura das proteínas, comprometendo seu funcionamento.

Com base em evidências biológicas anteriores, mais de 70 genes candidatos estão associados à patogênese da PE. Esses genes podem ser selecionados com base no papel que podem ter para o desenvolvimento da PE. Os genes mais frequentemente estudados envolvem o estresse oxidativo, vasoconstrição, trombocitopenia, metabolismo lipídico, lesão endotelial e disfunção imunológica. Apesar dos inúmeros estudos, nenhum gene é apontado como causa primária de PE. No entanto, há evidências de associação poligênica com PE (Alanazi *et al.*, 2022). Ainda, não há, de nosso conhecimento, nenhum estudo de polimorfismos genéticos no gene *PD-1* em pré-eclâmpsia, destacando o ineditismo desta pesquisa.

Desta forma, os objetivos deste estudo foram identificar a frequência dos polimorfismos no gene *PD-1*, rs2227982 e rs36084323 em mulheres com pré-eclâmpsia e no grupo controle e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

associar a presença destes polimorfismos com a predisposição ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CEP/HC-UFTM-CAAE 51932421.6.0000.8667). Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O grupo de estudo foi composto por 89 mulheres maiores de 18 anos, diagnosticadas com pré-eclâmpsia, seguindo os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (ACOG, 2013). O grupo controle foi composto por 174 mulheres com idade superior a 18 anos de idade que não apresentaram alteração dos níveis pressóricos em suas gestações. Todas as participantes foram recrutadas no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da UFTM. Mulheres com histórico de doenças crônicas foram excluídas do estudo. As informações clínicas foram obtidas por entrevistas e revisão do prontuário médico.

O DNA genômico foi isolado a partir de 8 mL de sangue periférico coletado por venopunção, em tubos a vácuo e estéril (BD Vacutainer®), com EDTA, pela técnica de fenol-clorofórmio (Sambrook, 1989). A genotipagem das amostras para os polimorfismos rs2227982 e rs36084323 do gene PD-1 foi realizada por meio da técnica de discriminação alélica por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (Real Time-PCR), com a utilização de sondas de hidrólise TaqMan (ThermoFisher Scientific). As reações de PCR continham 10 ng de DNA, TaqMan Universal Master Mix (2X), iniciadores e sondas (10X), incluindo os controles negativos adequados em todos os ensaios. As reações foram realizadas no aparelho 7500 Standard (Applied Biosystems™), sob as seguintes condições: 95°C por 10 minutos e 40 ciclos de amplificação (95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto). Para cada ciclo, o software determinou o sinal fluorescente a partir das sondas marcadas com VIC ou FAM. A tabela 1 apresenta dados referentes aos polimorfismos no gene *PD-1* analisados.

Tabela 1. Identificação dos polimorfismos no gene PD-1 utilizados neste estudo

Identificação do SNP	Gene	Localização (GRCh38)	Ensaio funcional
rs2227982	*PD-1*	Chr.2: 241851281	Funcional
rs36084323	*PD-1*	Chr.2: 241859444	Funcional

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A normalidade dos dados foi verificada pelo Teste de *Kolmogorov-Smirnov*, considerando a distribuição normal quando p>0,05. O Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foi testado pelo Teste do Qui-Quadrado, com o auxílio do programa de estatística *BioEstat* 5.0. Diferenças nas frequências genotípicas foram testadas por meio do Teste do Qui-quadrado, com auxílio do programa de estatística *IBM SPSS Statistics* 21 *ou BioEstat* 5.0. Variáveis com distribuição não normal foram comparadas por meio do Teste de Mann-Whitney e as com distribuição normal por meio do Teste t. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando a probabilidade foi menor 5% (p<0,05).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fizeram parte da amostra deste estudo 263 mulheres, sendo 174 (66,2%) do grupo controle e 89 (33,8%) com pré-eclâmpsia. A idade apresentou mediana de 31 anos, com idade mínima de 18 anos e máxima de 45, com amplitude interquartil de 14 (Teste *Kolmogorov-Smirnov*; p≤0,005).

Quando a idade foi comparada entre os grupos, observou-se que as mulheres do grupo controle tiveram mediana da idade significativamente maior do que as do grupo com PE (Teste de *Mann-Whitney*; U=5126,5; p≤0,0001). A mediana de idade no grupo controle foi de 32 anos (mínimo de 18 e máximo de 45 anos) e no grupo com PE foi 27 anos (mínimo de 18 e máximo de 43).

Nossos resultados apontaram uma mediana de idade menor no grupo com PE, divergindo de resultados de outros estudos, em que a idade materna (avançada) é um dos fatores de risco para o
desenvolvimento da PE (Dimitriadis *et al.*, 2023; Hutcheon, Lisonkova, Joseph, 2011). No entanto, podemos supor que apesar da diferença estatisticamente significativa, as mulheres de ambos os grupos não podem ser consideradas em idade avançada.

O número de gestações apresentou mediana de 2 gestações, com valor mínimo de 1, valor máximo de 7 e amplitude interquartil de 1 (Teste *Kolmogorov-Smirnov;* p≤0,005). A diferença entre o número de gestações foi estatisticamente maior no grupo controle do que no grupo com PE (Teste de *Mann-Whitney*; U=4871,0; p≤0,0001). Esse resultado é esperado, uma vez que a presença de patologias gestacionais pode impactar na vida reprodutiva das mulheres. Estudo realizado por Mariano *et al.* (2018) mostrou que 89,8% das gestações em mulheres com alguma síndrome hipertensiva gestacional eram únicas, ou seja, as mulheres tiveram apenas um filho.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Considerando a cor da pele (brancas e não-brancas), das 161 não brancas, 106 (65,8%) eram do grupo controle e 55 (34,2%) do grupo pré-eclâmpsia. Das 100 mulheres brancas, 66 (66%) eram do grupo controle e 34 (34%) do grupo pré-eclâmpsia. Não foi possível observar diferenças entre ser ou não branca e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (χ^2[1, N=261] = 0,001, p= 0,98). A medida V de *Cramer* do tamanho do efeito foi de 0,002.

A literatura aponta que é necessário cuidado ao interpretar resultados de risco de pré-eclâmpsia associado à origem racial. Muitos não levam em conta corretamente possíveis mediadores e fatores de confusão como as disparidades nos cuidados de saúde e diferentes fatores cardiovasculares (Dimitriadis *et al.*, 2023). Ademais, a raça é uma construção social, muitas vezes autoatribuída, é variável entre os ambientes e não leva em conta os subgrupos. Estudos da estrutura genética das populações humanas continuam a encontrar mais variações dentro dos grupos raciais do que entre eles (Johnson, Louis, 2022).

Em relação ao hábito de fumar, das 228 mulheres não fumantes, 150 (65,8%) eram controles e 78 (34,2%) desenvolveram pré-eclâmpsia. Das 34 fumantes, 23 (67,6%) eram do grupo controle e 11 (32,4%) do grupo pré-eclâmpsia. Não houve associação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (χ^2[1, N=262] = 0,046, p= 0,83). A medida V de *Cramer* do tamanho do efeito foi de 0,013. Estudos epidemiológicos têm demonstrado, paradoxalmente, que fumar durante a gestação está associado a um risco reduzido de desenvolver PE (Kornacki *et al.*, 2023). No entanto, um estudo do tipo caso-controle realizado no Alaska apontou que o uso de tabaco antes da gestação não reduziu o risco de desenvolvimento de síndromes hipertensivas gestacionais (England *et al.*, 2013), corroborando com nossos achados.

A tabela 2 mostra a associação entre a primiparidade e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (χ^2[1, N=262] = 37,7, p≤0,001). A medida V de *Cramer* do tamanho do efeito foi de 0,38. A razão de chances (OR) foi de 7,36 (IC= 3,68-14,71).

Tabela 2. Distribuição da frequência de mulheres primigestas nos grupos controle e pré-eclâmpsia, n=262

Primigesta	Grupo Controle		Grupo Pré-eclâmpsia		Total	
	N	%	N	%	N	%
Não	159	74,6	54	25,4	213	100
Sim	14	28,6	35	71,4	49	100
Total	173	66	89	34	262	100

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Nossos resultados corroboram com os da literatura em que há uma associação importante entre o desenvolvimento da PE e a primiparidade (Duckitt *et al.*, 2005). O mecanismo proposto pelo qual a pré-eclâmpsia surge é devido à má adaptação imunológica e uma reação aloimune materna desencadeada por rejeição de antígenos paternos no aloenxerto fetal (Collier, Smith, Karumanchi, 2021). Essa resposta seria maior na primeira gravidez; portanto, mães primíparas são mais propensas desenvolver pré-eclâmpsia (Robillard *et al.*, 2022). Em relação às multíparas, estudo mostra que estas mulheres apresentaram adaptação cardíaca superior, refletida em maior débito cardíaco e menor resistência vascular periférica. Em contraste, mulheres multíparas com história de PE apresentaram menor débito cardíaco e maior resistência vascular periférica a partir do meio da gestação (Ling *et al.*, 2019).

Em relação à recorrência familiar da pré-eclâmpsia, há associação entre a recorrência e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (χ^2 [1, N=262] = 33,41, p≤0,001). A medida V de Cramer do tamanho do efeito foi de 0,36. A razão de chances (OR) foi de 8,36 (IC= 3,73-18,74). Os dados são apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da frequência de recorrência familiar de pré-eclâmpsia nos grupos controle e pré-eclâmpsia, n=262

Recorrência	Grupo Controle		Grupo Pré-eclâmpsia		Total	
	N	%	N	%	N	%
Não	164	72,9	61	27,1	225	100
Sim	9	24,3	28	75,7	37	100
Total	173	66	89	34	262	100

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Na literatura, estudos de coorte confirmam que a história familiar materna de pré-eclâmpsia aumenta o risco de pré-eclâmpsia em três vezes a quatro vezes (Boyd et al., 2013; Cincotta, Brennecke, 1998; Duckitt, Harrington, 2005; Steinthorsdottir et al., 2020). Em nossos resultados, observamos um risco maior do que o obtido nos demais estudos. No entanto, nossa amostra é menor e é preciso considerar o background genético das amostras que são diferentes nos estudos avaliados.

Os dados referentes à proteinúria e idade gestacional do diagnóstico foram obtidos apenas de mulheres com pré-eclâmpsia, considerando que as do grupo controle apresentavam valores de proteinúria considerados normais. A proteinúria apresentou distribuição não-normal (Teste de *Kolmogorov-Smirnov*; p≤0,0001), com mediana de 571mg/dia (mínimo de 310mg/dia,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

máximo de 7315mg/dia e amplitude interquartil de 1395). A proteinúria característica da pré-eclâmpsia é causada pelo aumento do tônus e da resistência vascular (Dimitriadis *et al.*, 2023). A idade gestacional em que ocorreu o diagnóstico apresentou distribuição normal (Teste de *Kolmogorov-Smirnov*; p=0,2), com média de 28,76 semanas (±4,74).

A idade gestacional em que o parto ocorreu apresentou distribuição não-normal (Teste de *Kolmogorov-Smirnov*; p=0,036). Comparando-se em qual semana de gestação ocorreu o parto nas mulheres dos dois grupos, observou que mulheres com pré-eclâmpsia tiveram o parto com menos semanas de gestação do que as mulheres do grupo controle (*Mann-Whitney* U=418,5; p≤0,0001). A mediana para mulheres com pré-eclâmpsia foi de 35 semanas (mínimo 24; máximo 39), ao passo que para as mulheres do grupo controle a mediana foi de 39 semanas (mínimo 35; máximo 41). Portanto, é possível observar que as mulheres com pré-eclâmpsia apresentaram parto prematuro, conceituado como o nascimento antes de 37 semanas de gestação (Gyamtsho, Tenzin, Choeda, 2024).

Quanto ao peso do recém-nascido, os resultados mostraram que os bebês do grupo com pré-eclâmpsia tiveram menor peso, em gramas (Teste de *Kolmogorov-Smirnov*, p=0,2) (x=2106,76, DP=854,4) do que os do grupo controle (x=3305,99, DP=472,54). A diferença média entre os grupos (-1199,22) foi estatisticamente significativa (t=-11,24; p≤0,0001). O intervalo de confiança de 95% mostrou que a diferença das médias populacionais está entre -1199,22 e -988,17. O valor do Teste de Levene para a igualdade das variâncias foi estatisticamente significativo (F=26,04; p≤0,0001). Considerando que houve menor mediana de semanas em que ocorreu o parto em mulheres com PE, esperamos obter menor peso do recém-nascido. Estudo apontou que mulheres com PE apresentam risco aumentado de ter parto prematuro (Gyamtsho, Tenzin, Choeda, 2024).

Quanto aos resultados dos polimorfismos rs2227982 (G>A) e rs36084323 (C>T) não foi possível obter o genótipo de todas as mulheres em virtude da não amplificação de algumas amostras. Para o polimorfismo rs2227982 (G>A) foi possível obter 175 genótipos (Tabela 4) e para o rs36084323 (C>T) 88 genótipos (Tabela 5).

Ao se analisar o Equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, observa-se que o polimorfismo rs2227982 (G>A) está em equilíbrio (χ^2; p=0,15 para grupo controle; p=0,10 para grupo pré-eclâmpsia). Das 175 amostras genotipadas, 110 (62,9%) eram do grupo controle e 65 (37,1%) do grupo pré-eclâmpsia. Houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos genótipos AA, GA e GG entre os grupos controle e pré-eclâmpsia (χ^2= 7,30; p=0,026) (Tabela 4). Foi realizado o Teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher para a comparação dos genótipos 2 a 2. Houve diferença estatisticamente significativa entre os genótipos AA e GA (χ^2= 6,13;

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

p=0,02). As comparações entre os genótipos GA e GG (Teste Exato de Fisher p=0,69) e AA e GG (Teste Exato de *Fisher* p=0,21) não foram estatisticamente significativas. A tabela 4 apresenta a distribuição dos genótipos entre os dois grupos.

Tabela 4. Distribuição da frequência dos genótipos AA, GA e GG do polimorfismo rs2227982 nos grupos controle e com pré-eclâmpsia, n=175

Genótipo	Grupo Controle		Grupo Pré-eclâmpsia		Total	
	N	%	N	%	N	%
AA	79	57,7	58	43,8	137	100
GA	26	81,3	06	18,8	32	100
GG	05	83,3	01	16,7	06	100
Total	162	62,9	65	37,1	175	100

Fonte: Elaborado pelas autoras.

A tabela 5 apresenta os dados referentes à distribuição da frequência genotípica para o polimorfismo rs36084323 (C>T) entre os grupos estudados. Não houve associação deste polimorfismo com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia (χ^2= 1,26; p=0,54).

Tabela 5. Distribuição da frequência dos genótipos CC, CT e TT do polimorfismo rs36084323 nos grupos controle e com pré-eclâmpsia, n=88

Genótipo	Grupo Controle		Grupo Pré-eclâmpsia		Total	
	N	%	N	%	N	%
CC	31	51,7	29	48,3	60	100
CT	07	63,6	04	36,4	11	100
TT	11	64,7	06	35,3	17	100
Total	49	55,7	39	44,3	88	100

Fonte: Elaborado pelas autoras.

O modelo de pré-eclâmpsia em dois estágios propõe que esta resulta da disfunção placentária, causando o estresse do sinciciotrofoblasto (estágio 1), que leva à manifestação clínica materna de pré-eclâmpsia (estágio 2). A diferença entre a doença pré-termo e a termo pode ser decorrente da causa e do momento em que ocorreu a injúria placentária. O estresse do sinciciotrofoblasto (estágio 1) se manifesta como estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, dano mitocondrial, desregulação do metabolismo e apoptose. O

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sinciciotrofoblasto libera anormalmente citocinas pró-inflamatórias, reativos de oxigênio em vesículas extracelulares, agentes antiangiogênicos (por exemplo, FLT1 solúvel (sFLT1) e DNA fetal livre de células) na circulação materna. Esses fatores promovem a disfunção endotelial materna e o distúrbio sistêmico em múltiplos órgãos que envolve vasodilatação reduzida, inflamação sistêmica e trombose (Dimitriadis *et al.*, 2023). Dagdelen et al. (2016) compararam a apoptose em sinciciotrofoblastos, aglomerado sincicial, citotrofoblastos extravilosos e células deciduais e estromais em placentas de mulheres com pré-eclâmpsia e normotensas e observaram aumento de apoptose no leito placentário de mulheres com pré-eclâmpsia.

Respostas imunológicas balanceadas são essenciais para a manutenção de uma gestação bem-sucedida (Mor, Cardenas, 2010). Respostas imunológicas anormais durante a gestação podem ter um papel importante no desenvolvimento da pré-eclâmpsia (Yeh, Chao, Huang, 2013). Vários fatores imunológicos, tais como monócitos e neutrófilos ativados, produção disfuncional de citocinas, predomínio de células Th1 em detrimento a Th2 e desbalanço entre Tregs e Th17 têm sido relatadas em PE (Saito, 1999; Germain *et al.*, 2007; Santner-Nanan *et al.*, 2009).

Zhang *et al*. (2018) verificaram os efeitos regulatórios da via PD-1/PD-1L no paradigma Treg/Th17 em PE. Eles demonstraram alteração na expressão de PD-1 e PD-1L em células Treg e Th17 na interface materno-fetal na PE. A via PD-1/PD-1L promove o balanço Treg/Th17, inibindo a proliferação de células Th17, promovendo o desenvolvimento e sustentação de células Treg durante a gestação. Entretanto, uma disfunção em PD-1/PD-1L pode perturbar essas vias regulatórias, contribuindo para o desbalanço de Treg/Th17 local e sistemicamente, desenvolvendo a PE.

Baseado nisto, este estudo se propôs a avaliar se polimorfismos genéticos em genes envolvidos na via PD-1/PD-1L (rs2227982 e rs36084323) poderiam aumentar a suscetibilidade ao desenvolvimento de PE. Nossos resultados mostraram associação dos genótipos AA e GA do polimorfismo rs2227982 com o grupo controle, sugerindo um papel protetor destes genótipos contra o desenvolvimento de PE. Este polimorfismo está localizado em um éxon e resulta na substituição do aminoácido alanina por valina na posição 215 (ALA215VAL). Não há na literatura, de nosso conhecimento, estudos de polimorfismos em genes na via PD-1/PD-1L, o que dificulta a discussão de nossos achados.

Hashemi *et al.* (2019) realizaram meta-análise para verificar a associação entre vários polimorfismos na via PD-1/PD-1L e tumores. Observaram correlação negativa entre o polimorfismo rs2227982 e o risco para câncer gastrointestinal e de mama.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Nossos achados não apontam associação entre o polimorfismo rs36084323 e o desenvolvimento de PE. No entanto, para este polimorfismo tivemos uma perda amostral importante, decorrente da não amplificação das amostras. Essa variante foi associada com aumento de risco para câncer em estudos hospital-baseados (Hashemi *et al.*, 2019).

Como principais limitações deste estudo, tem-se o tamanho amostral reduzido, dificuldade de amplificação de algumas amostras e o estudo de apenas dois polimorfismos genéticos em *PD-1*, o que
pode não ter possibilitado a identificação da real importância deste gene para o desenvolvimento da PE. Ainda, dado o ineditismo deste estudo, não foram encontrados trabalhos semelhantes na literatura para comparação dos achados.

Nosso estudo aponta para a necessidade de mais pesquisas envolvendo polimorfismos genéticos na via PD-1/PD-1L, dada a importância desta via para a tolerância imunológica na gestação e prevenção ao aparecimento de PE.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que as mulheres do grupo controle tiveram maior idade em comparação com as do grupo com pré-eclâmpsia, embora em nossa amostra não tivemos número considerável de mulheres com idade materna avançada (mais de 40 anos). Mulheres do grupo controle tiveram maior número de gestações. Não houve associação entre raça/cor da pele e o hábito de fumar e o desenvolvimento de PE. Observamos associação entre primiparidade e recorrência familiar e o desenvolvimento da PE, corroborando com os achados da literatura. Mulheres com pré-eclâmpsia tiveram parto prematuro e em consequência, recém-nascidos com baixo peso. Houve associação entre os genótipos AA e GA do polimorfismo rs2227982 e mulheres do grupo controle, mas não houve associação do polimorfismo rs36084323 com qualquer um dos grupos. Nossos achados apontam para a necessidade de mais estudos de polimorfismos genéticos da via PD-1/PD-1L em mulheres com pré-eclâmpsia, considerando sua importância para a tolerância imunológica em uma gestação saudável.

Apoio Financeiro

Chamada Interna Produtividade em Pesquisa PROPESQ/PRPG/UFPB Nº 03/2020 (Programa de Apoio à Pesquisa da UFPB).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REFERÊNCIAS

AGIUS, A. *et al.* An update on the genetics of pre-eclampsia. **Minerva Ginecologica**, v. 70, n. 4, p. 465-479, 2018.

ALANAZI, A. S. *et al.* Pre-existing diabetes mellitus, hypertension and kidney disease as risk factors of pre-eclampsia: a disease of theories and its association with genetic polymorphism. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 24, p. 16690, 2022.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American ***College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy.*** **Obstetrics & Gynecology**, v. 122, n. 5, p. 1122-1131, 2013.

BEZERRA, P. C. *et al.* Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 89, n. 5, p. 612-617, 2010.

BOYD, H. A.; TAHIR, H.; WOHLFART, J.; MELBYE, M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. **American Journal of Epidemiology*,*** v. 178, n. 11, p. 1611-1619, 2013.

BROWN, M. A. *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. **Hypertension*,*** v. 72, n. 1, p. 24-43, 2018.

CAUGHEY, A. B.; STOTLAND, N. E.; ESCOBAR, G. J. What is the best measure of maternal complications of term pregnancy: ongoing pregnancies or pregnancies delivered***?*** **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 189, n. 4, p. 1047-1052, 2003.

CINCOTTA, R. B.; BRENNECKE, S. P. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 60, n. 1, p. 23-27, 1998.

COLLIER, A. Y.; SMITH, L. A.; KARUMANCHI, S. A. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. **Human Immunology**, v. 82, n. 5, p. 362-370, 2021.

DAGDELEN, M. *et al.* Placental bed apoptosis is increased in pregnant women with pre-eclampsia versus normotensive pregnant women. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 36, n. 8, p. 974-979, 2016.

DARAEI, N. *et al.* Evaluation of exhausted regulatory T cells in preeclampsia. **Iranian Journal of Immunology**, v. 16, n. 2, p. 163-169, 2019.

de VOOGHT, K. M.; VAN WIJK, R.; VAN SOLINGE, W. W. Management of gene promoter mutations in molecular diagnostics. **Clinical Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 698-708, 2009.

DIMITRIADIS, E. *et al.* Pre-eclampsia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, art. 8, 2023.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DUCKITT, K.; HARRINGTON, D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. **BMJ**, v. 330, n. 7491, p. 565, 2005.

ENGLAND, L. J. *et al.* Effects of maternal smokeless tobacco use on selected pregnancy outcomes in Alaska Native women: a case-control study. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,** v. 92, n. 6, p. 648-655, 2013.

GERMAIN, S. J. *et al.* Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. **Journal of Immunology**, v. 178, n. 9, p. 5949-5956, 2007.

GYAMTSHO, S.; TENZIN, K.; CHOEDA, T. Maternal risk factors associated with preterm birth: a case control study. **Journal of Nepal Health Research Council**, v. 21, n. 3, p. 505-513, 2024.

HASHEMI, M. *et al.* Association between PD-1 and PD-L1 polymorphisms and the risk of cancer: a meta-analysis of case-control studies. **Cancers,** v. 11, n. 8, p. 1150, 2019.

HUTCHEON, J. A.; LISONKOVA, S.; JOSEPH, K. S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 25, n. 4, p. 391-403, 2011.

JOHNSON, J. D.; LOUIS, J. M. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. **American Journal of Obstetrics and Gynecology,** v. 226, n. 2S, p. S876-S885, 2022.

KORNACKI, J. *et al.* Pathophysiology of pre-eclampsia: two theories of the development of the disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 307, 2023.

LAIVUORI, H. *et al.* Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. **American Journal of Human Genetics**, v. 72, n. 1, p. 168-177, 2003.

LING, H. Z. *et al.* The effect of parity on longitudinal maternal hemodynamics. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 221, n. 3, p. 249.e1-249.e14, 2019.

MARIANO, M. S. B. *et al.* Mulheres com síndromes hipertensivas. **Revista de Enfermagem UFPE on line,** p. 1618-1624, 2018.

MEGGYES, M. *et al.* Involvement of the PD-1/PD-L1 co-inhibitory pathway in the pathogenesis of the inflammatory stage of early-onset preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 583, 2019.

MOR, G.; CARDENAS, I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 63, n. 6, p. 425-433, 2010.

MOSES, E. K. *et al.* A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. **American Journal of Human Genetics**, v. 67, n. 6, p. 1581-1585, 2000.

ROBILLARD, P. Y. *et al.* The blurring boundaries between placental and maternal preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, n. 13, p. 2450-2456, 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SAITO, S. *et al.* Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 117, n. 3, p. 550-555, 1999.

SAITO, S. *et al.* Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 41, n. 5, p. 297-306, 1999.

SAMBROOK, J.; FRITSCH, E. F.; MANIATIS, T. E. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 2. ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

SANTNER-NANAN, B. *et al.* Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. **Journal of Immunology**, v. 183, n. 11, p. 7023-7030, 2009.

STAFF, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 134-135, p. 1-10, 2019.

STAFF, A. C. *et al.* Pregnancy and long-term maternal cardiovascular health: progress through harmonization of research cohorts and biobanks. **Hypertension,** v. 67, n. 2, p. 251-260, 2016.

STEINTHORSDOTTIR, V. *et al.* Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 5976, 2020.

VALENZUELA, F. J. *et al.* Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. **Journal of Pregnancy,** v. 2012, p. 632732, 2012.

WILLIAMS, P. J.; BROUGHTON PIPKIN, F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 25, n. 4, p. 405-417, 2011.

YANG, Y. *et al.* Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 5, e218401, 2021.

YEH, C. C.; CHAO, K. C.; HUANG, S. J. Innate immunity, decidual cells, and preeclampsia. **Reproductive Sciences**, v. 20, n. 4, p. 339-353, 2013.

ZHANG, Y. *et al.* The altered PD-1/PD-L1 pathway delivers the "one-two punch" effects to promote the Treg/Th17 imbalance in pre-eclampsia. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 15, n. 7, p. 710-723, 2018. f

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.