

Investigação dos Polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do Gene *TGF-β1* em Mulheres com Pré-eclâmpsia

Andrezza Cristina Cancian Hortolani ¹
Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka ²
Marina Carvalho Paschoini ³
Marly Aparecida Spadotto Balarin ⁴

^{1, 2, 4} Departamento de Patologia Genética e Evolução. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Praça Manoel Terra, 330, Abadia, Uberada, MG, Brasil. CEP: 38025-180. E-mail: balarin@mednet.com.br

³ Departamento Materno Infantil. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberada, MG, Brasil.

Resumo

Objetivos: verificar a contribuição dos polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* e de fatores de risco para o desenvolvimento de PE.

Métodos: trata-se de um estudo caso-controle, onde foram selecionadas 257 mulheres, da região de Uberaba, Minas Gerais, sendo 88 do grupo PE e 169 controles. A genotipagem foi realizada por discriminação alélica através da técnica de PCR em tempo real. Odds ratio e o intervalo de confiança de 95% foram usados para avaliar a probabilidade dos polimorfismos estudados contribuírem com o desenvolvimento de PE. A análise de regressão logística foi realizada para avaliar a relação entre recorrência familiar, tabagismo, primiparidade e presença dos alelos polimórficos e a suscetibilidade a PE.

Resultados: não foi observada associação entre os polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* e PE. A análise de regressão logística foi estatisticamente significativa para recorrência familiar, mostrando que mulheres com histórico familiar de PE e mulheres primigestas possuem risco aumentado de desenvolver a doença.

Conclusões: não foi encontrada associação entre os polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* e PE. Fatores como histórico familiar e primiparidade foram associados com o risco de desenvolvimento de PE.

Palavras-chave Pré-eclâmpsia, Fatores de crescimento transformadores, Polimorfismo genético



Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome hipertensiva específica da gestação humana cujos sinais e sintomas clínicos ocorrem após a vigésima semana de gravidez. Caracteriza-se por aumento dos níveis pressóricos (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, aferidas em duas ocasiões com intervalos de, no mínimo, 4 horas entre elas) e proteinúria >300 mg/24horas ou $\geq 1+$ de proteína detectada no exame de urina tipo I.¹

Fatores de risco que predisõem ao surgimento de PE englobam os extremos da idade reprodutiva, primiparidade, tempo prolongado entre as gestações, aumento do índice de massa corporal, história familiar de PE, hipertensão preexistente, obesidade, síndrome metabólica e *diabetes mellitus*.²

Não há um consenso sobre o que desencadeia a PE, sendo a mesma considerada a doença das teorias. No entanto, sabe-se que há a participação de fatores genéticos, inflamatórios e imunológicos. Dentre os fatores genéticos, a interação entre gene-ambiente ocorre mais em parentes de indivíduos afetados do que na população em geral, pois membros da mesma família além de compartilharem as informações genéticas, dividem os mesmos fatores ambientais.³

Em relação aos fatores imunológicos, muitas citocinas surgem como candidatas no desenvolvimento de PE, dentre elas o Fator de Crescimento Transformante Beta-1 (*TGF- β 1*).⁴

O *TGF- β 1* é um citocina multifuncional que tem o potencial de alterar o equilíbrio entre o sincitiotrofoblasto e o citotrofoblasto invasivo, do qual depende o desenvolvimento normal da gestação e contribui para a regulação da resposta imune materna contra o aloenxerto fetal.⁵ Níveis médios de *TGF- β 1* encontram-se aumentados em pacientes com PE quando comparadas com mulheres normotensas.⁶

Os polimorfismos rs1800468 e rs1800469 estão localizados na região promotora do gene *TGF- β 1* e possuem a função de regular os níveis de expressão da proteína e são capazes de desencadear alterações nos sítios de *splicing*,⁷ devido a troca das bases dessas duas variantes no início da transcrição do gene.⁸

A presença do alelo polimórfico A do polimorfismo rs1800468 interrompe um consenso de ligação da proteína de ligação ao fator de transcrição nuclear CRE, que faz com que ocorra uma menor produção de *TGF- β 1* total na circulação.⁹ E, o polimorfismo rs1800469 parece estar associado a uma atividade transcricional aumentada,¹⁰ elevando os níveis circulantes de *TGF- β 1*.^{8,9}

Considerando que o gene *TGF- β 1* exerce sua

influência em inúmeros processos fisiológicos e fisiopatológicos como o desenvolvimento fetal, processos inflamatórios, supressão do sistema imune e surgimento de hipertensão, torna-se interessante avaliar a contribuição de polimorfismos neste gene e o desenvolvimento de PE.¹¹

Portanto, o objetivo desse trabalho foi verificar a contribuição dos polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF- β 1* e de fatores de risco para o desenvolvimento de PE.

Métodos

Trata-se de um estudo caso-controle, onde foram selecionadas 257 mulheres com idade entre 18 e 45 anos, sem histórico de hipertensão arterial, doença renal ou outras doenças crônicas. O grupo de estudo foi composto por 88 mulheres diagnosticadas com PE de acordo com os critérios de classificação do *American College of Obstetricians and Gynecologists*.¹ A média de idade do grupo de estudo foi de 27,5 anos ($\pm 6,6$), a pressão arterial sistólica (PAS) média foi de 155,4mmHg ($\pm 22,4$) e a pressão arterial diastólica (PAD) de 106,6mmHg ($\pm 14,6$). Em relação ao hábito tabagista, 12,5% do grupo de PE eram fumantes e 27,4% do grupo de estudo tinham histórico familiar de PE. O grupo controle foi composto por 169 mulheres sem nenhum tipo de intercorrência. A média de idade do grupo controle foi de 31,8 anos ($\pm 7,8$), a PAS média foi de 114,3mmHg ($\pm 11,6$) e a PAD de 75,6mmHg ($\pm 13,6$). Em relação ao hábito tabagista, 14,6% do grupo controle eram fumantes e o histórico familiar de PE foi de 5,3%.

Todas as participantes foram selecionadas no Ambulatório Maria da Glória e/ou Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFTM (CEP / UFTM - CAAE 44460115.1.0000.5154).

Foram coletados 10 mL de sangue periférico de cada participante do estudo e a extração do DNA foi feita pelo método de fenol-clorofórmio.¹²

A genotipagem das amostras para os polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF- β 1* foi feita por discriminação alélica por PCR em tempo real, com sondas de hidrólise TaqMan® (*Applied Biosystems*, EUA), (nº dos ensaios: C_8708473_10; C_8708474_20, respectivamente). O aparelho utilizado para a genotipagem foi o *StepOnePlus* (AB) e as condições para cada ciclo foram: 95 °C por 10 minutos e 40 ciclos de amplificação com 95 °C

por 15 segundos e 60 °C por 1 minuto. Em cada ciclo o aparelho analisou a fluorescência emitida dos alelos selvagem e mutante, marcados como FAM e VIC.

Os modelos genéticos e os haplótipos foram analisados através *software* *SNPStat*. O teste de Qui-Quadrado (χ^2) foi utilizado para testar se as distribuições genotípicas seguiam o equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW). O modelo de regressão logística múltipla foi utilizado para determinar o efeito dos fatores de risco e PE. Os modelos incluíram os seguintes dados: hábito tabagista (referência: não fumante), histórico familiar de PE (referência: não), primiparidade (referência: não), presença do alelo polimórfico T e A (referência: não). Os resultados do modelo de regressão logística foram apresentados em *Odds Ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC-95%). O poder estatístico apresentou 80% para detecção de associação,

utilizando o *software* *G POWER* 3.1 e o nível de significância considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

Resultados

A análise dos modelos genéticos para os polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* encontram-se na tabela 1.

Para o polimorfismo rs1800469 não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em nenhum dos modelos genéticos analisados (Codominância: $p=0,93$; Dominância: $p=0,78$; Recessivo: $p=0,87$ e Sobredominância: $p=0,70$). Ambos os grupos encontram-se em Equilíbrio de Hardy-Weinberg (PE: $\chi^2=0,24$; $p=0,62$; C: $\chi^2=0,10$; $p=0,75$).

Para o polimorfismo rs1800468 também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em nenhum dos modelos genéticos analisados

Tabela 1

Análise de modelos genéticos para os polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* e Pré-eclâmpsia.

Modelo	Genótipo	Caso		Controle		OR (IC=95%)	p
		n	%	n	%		
rs1800469							
Codominância	C/C	28	34,6	56	34,4	1,00	0,93
	C/T	40	49,4	72	46,8	0,90 (0,50-1,63)	
	T/T	13	16,1	26	16,9	1,00 (0,45-2,24)	
Dominância	C/C	28	34,6	56	36,4	1,00	0,78
	C/T-T/T	53	65,4	98	63,6	0,92 (0,53-1,62)	
Recessivo	C/C-C/T	68	84	128	83,1	1,00	0,87
	T/T	13	16,1	26	16,9	1,06 (0,51-2,20)	
Sobredominância	C/C-T/T	41	50,6	82	53,2	1,00	0,70
	C/T	40	49,4	72	46,8	0,90 (0,53-1,54)	
rs1800468							
Codominância	G/G	84	95,5	158	93,5	1,00	0,59
	G/A	4	4,5	10	5,9	1,33 (0,40-4,37)	
	A/A	0	0,0	1	0,6	NA (0,00-NA)	
Dominância	G/G	84	95,5	158	93,5	1,00	0,52
	G/A-A/A	4	4,5	11	6,5	1,46 (0,45-4,73)	
Recessivo	G/G-G/A	88	100,0	168	99,4	1,00	0,36
	A/A	0	0,0	1	0,6	NA (0,00-NA)	
Sobredominância	G/G-A/A	84	95,5	159	94,1	1,00	0,64
	G/A	4	4,5	10	5,9	1,32 (0,40-4,34)	

OR= *Odds ratio*; IC= intervalo de confiança. Regressão logística múltipla.

Tabela 2

Prevalência dos haplótipos dos polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* das mulheres com Pré-eclâmpsia e Controles.

Haplótipo	Grupo PE	Grupo C	OR (IC-95%)	p
G-C	0,569	0,560	1,00	-
G-T	0,408	0,404	1,01 (0,68 – 1,50)	0,95
A-C	0,022	0,035	1,54 (0,50 – 4,73)	0,46
A-T	0,0	0,0	-	-

OR= *Odds ratio*; Grupo PE= Grupo pré-eclâmpsia; Grupo C= Grupo Controle; IC= intervalo de confiança. Algoritmo EM

Tabela 3

Análise da contribuição dos fatores de risco entre os grupos Pré-eclâmpsia e Controles.

Variável analisada	PE		C		OR	IC (95%)	p
	n	%	n	%			
Tabagismo					1,82	0,318-0,680	0,496
Sim	10	12,2	23	14,8			
Não	72	87,8	132	85,2			
Histórico familiar					17,76	1,984-4,354	<0,001
Sim	22	26,8	9	5,8			
Não	60	73,2	146	94,2			
Primiparidade					19,32	2,163-5,311	<0,001
Sim	30	36,6	11	7,1			
Não	52	63,4	144	92,9			
Polimorfismos							0,665
rs1800469					2,25	0,147-0,432	
CC	29	35,4	56	36,1			
CT-TT	53	64,6	99	63,9			0,355
rs1800468					2,13	0,674-0,924	
GG	78	95,1	144	92,9			
GA-AA	4	4,9	11	7,1			

OR= *Odds ratio*; IC= intervalo de confiança; C=controle; PE= pré-eclâmpsia. Regressão logística múltipla.

(Codominância: $p=0,59$; Dominância: $p=0,52$; Recessivo: $p=0,36$ e Sobredominância: $p=0,64$). Ambos os grupos encontram-se em Equilíbrio de Hardy-Weinberg (PE: $\chi^2=3,12$; $p=0,07$; C: $\chi^2=0,048$; $p=0,82$).

A prevalência dos haplótipos dos polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* encontram-se na tabela 2 e não foi observada diferença estatisticamente significativa.

A análise de regressão logística entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de PE pode ser observada na tabela 3. Observou-se diferença estatisticamente significativa para recorrência familiar ($p<0,001$) e primiparidade ($p<0,001$) em PE, indicando que esses fatores estão envolvidos no desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

Discussão

O presente trabalho investigou os polimorfismos rs1800469 e rs1800468, da região promotora do gene *TGF-β1* e a suscetibilidade a PE.

O teste de modelos genéticos (codominância, dominância, recessividade e sobredominância) não encontrou associação entre o polimorfismo rs1800469 do gene *TGF-β1* e PE. Nossos resultados diferem dos encontrados por Deepthi *et al.*,¹³ que analisaram o polimorfismo rs1800469 do gene *TGF-β1*, com uma amostra de 469 mulheres indianas, sendo 239 do grupo com PE e 230 controles. Esses autores demonstraram associação entre o modelo sobredominante e observaram que o genótipo TT predispõe a PE, enquanto o genótipo CT parece ter um efeito protetor em relação ao desenvolvimento dessa doença. Esses resultados podem ter sido encontrados devido à amostra ser maior em relação ao presente estudo e pela população indiana ser geneticamente homogênea, o que não é o caso da população brasileira.

Para o polimorfismo rs1800468 do gene *TGF-β1* não foram encontrados dados relativos a análise de modelos genéticos que pudessem ser relacionados com os resultados obtidos no presente estudo. Mesmo este estudo sendo pioneiro nesse tipo de análise, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o modelo de herança e a suscetibilidade a PE.

No presente trabalho não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a prevalência dos haplótipos dos polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* e PE.

Aguilar-Duran *et al.*¹⁴ em um estudo mexicano analisaram os haplótipos de três polimorfismos do gene *TGF-β1*, rs1800469, rs1800468 e rs1800470 e,

nesse caso, foi encontrado um desequilíbrio de ligação moderado. O haplótipo mais frequente foi rs1800468G/rs1800469C/rs1800470C, no entanto esse resultado não foi associado com o desenvolvimento de PE.

O estudo feito por Deepthi *et al.*¹³ analisaram os haplótipos dos polimorfismos rs1800470 e rs1800469 e a predisposição ao desenvolvimento de PE e encontraram que os haplótipos C-C e T-T estão associados à suscetibilidade aumentada para essa doença.

Para a análise de regressão logística, observou-se que mulheres com história familiar de PE possuíam um risco aumentado em dezessete vezes de desenvolver a doença quando comparadas com mulheres sem recorrência familiar. Esses resultados estão de acordo com os realizados na Noruega e no Reino Unido onde filhas de mulheres que tiveram PE apresentaram duas vezes mais risco de desenvolver a doença em comparação com mulheres sem histórico familiar. Os dados do Reino Unido ainda descrevem que mulheres não nascidas de uma gestação com PE, mas que relatavam histórico familiar dessa doença possuíam um risco maior em relação às mulheres sem histórico familiar.^{15,16}

Mutze *et al.*¹⁷ também observaram esse componente hereditário, demonstrando que 25 a 31% das filhas de mulheres que tiveram PE desenvolvem essa doença em sua gestação. Já Cnattingius *et al.*³ sugeriram que cerca de 67% da suscetibilidade a PE é causada por fatores genéticos, enquanto 32% são de fatores diversos, reforçando a natureza multifatorial da PE.

Além do histórico familiar de PE, a análise de regressão logística demonstrou que mulheres primíparas apresentaram risco aumentado em dezenove vezes de desenvolver PE quando comparadas as mulheres com mais de duas gestações. Esses resultados assemelham-se aos Khader *et al.*,¹⁸ em mulheres da Jordânia, observando um risco aumentado em duas vezes em desenvolver PE na primeira gestação do que em gestações posteriores. Hernandez-Dias *et al.*¹⁹ também demonstraram que mulheres múltiparas sem história de PE tinham 1% de risco de desenvolver a doença, enquanto mulheres com PE em uma ou duas gestações consecutivas apresentaram de 15 a 30% de risco de recorrência, respectivamente.

Esse aumento no risco de PE em mulheres primíparas pode ser explicado pela imaturidade do sistema imunológico materno. O aumento da PE em primíparas pode ser justificado pela diminuição do tempo de exposição aos antígenos paternos, assim o desenvolvimento da tolerância imunológica

necessária ao aloenxerto fetal fica prejudicado, ocorrendo a rejeição e, com isso, a suscetibilidade a PE torna-se aumentada.^{20,21}

Assim, existem poucos dados na literatura mundial sobre o papel dos polimorfismos rs1800469 e rs1800468 do gene *TGF-β1* e a suscetibilidade a PE. Sabe-se que essa doença é um transtorno complexo com gravidade clínica variável.^{1,22} A PE é uma doença multigênica, portanto espera-se que ocorra um envolvimento de diversos genes associados aos seus mecanismos de desenvolvimento. Sendo assim, estudos com diferentes genes fazem-se necessários na tentativa de compreender o real papel

dos fatores genéticos na etiologia da PE. Vale ressaltar que estudos que avaliam polimorfismos genéticos e suscetibilidade a doença na população brasileira são complexos devido à heterogeneidade genética da nossa população, o que não ocorre com populações européias e asiáticas.^{23,24}

Portanto, o presente estudo não encontrou associação entre os polimorfismos do gene *TGF-β1*, posições rs1800469 e rs1800468 e PE. No entanto, fatores como histórico familiar e primiparidade foram associados com o risco aumentado de desenvolvimento de PE, entretanto necessita-se de novos estudos genéticos na compreensão da gênese da PE.

Referências

1. 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. *Obstet Gynecol.* 2013; 122 (5): 1122.
2. Berry C, Atta MG. Hypertensive disorders in pregnancy. *World J Nephrol.* 2016; 6 (5): 418-28.
3. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet.* 2004; 103A (4): 365-71.
4. Crome SQ, Wang AY, Levings MK. Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. *ClinExpImmunol.* 2010; 159 (2): 109-19.
5. Power LL, Popplewell EJ, Holloway JA, Diaper ND, Warner JO, Jones CA. Immunoregulatory molecules during pregnancy and at birth. *J ReprodImmunol.* 2002; 56 (1-2): 19-28.
6. Khani M, Amani D, Taheripanah R, Sanadgol N, Feizollahzadeh S, Rahmani Z. Transforming growth factor beta-1 (*TGF-β1*) gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) and susceptibility to pre-eclampsia in Iranian women: A case-control study. *Pregnancy Hypertens.* 2015; 5(4): 267-72.
7. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, DePaepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006; 355 (8): 788-98.
8. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, Carter ND, Spector TD. Genetic control of the concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet.* 1999, 8 (1): 93-7.
9. Syrris P, Carter ND, Metcalfe JC, Kemp PR, Grainger DJ, Kaski JC, Crossman DC, Francis SE, Gunn J, Jeffery S, Heathcote K. Transforming growth factor-b1 gene polymorphisms and coronary artery disease. *Clinical Science.* 1998; 95 (6): 659- 67.
10. Luedeking EK, Dekosky ST, Mehdi H, Ganguli M, Kamboh MI. Analysis of genetic polymorphisms in the transforming growth factor beta1 gene and the risk of Alzheimer's disease. *Hum Genet.* 2000; 106 (5): 565-9.
11. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – part 1: in physiology and pathophysiology. *Endokrynol Pol.* 2011; 62 (5): 444-5.
12. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis TE. *Molecular Cloning, a laboratory manual.* New York: Cold Spring Harbor; 1989.
13. Deepthi G, Chaithri PK, Latha P, Rani VU, Rahman PF, Jahan P. TGFB1 Functional Gene Polymorphisms (C-509T and T869C) in the Maternal Susceptibility to Pre-eclampsia in South Indian Women. *Scand J Immunol.* 2015; 82 (4): 390-7.
14. Aguilar-Duran M, Salvador-Moysén J, Galaviz-Hernandez C, Vásquez-Alaniz F, Sandoval-Carrillo AA, Velásquez-Hernandez N, Salas-Pacheco JM. Haplotype analysis of TGF-b1 gene in a preeclamptic population of northern Mexico. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014; 4 (1): 14-8.
15. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 2005; 331 (7521): 877.
16. Ayorinde AA, Bhattacharya A. Inherited predisposition to preeclampsia: Analysis of the Aberdeen intergenerational cohort. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 8: 37-41.
17. Mütze S, Rufnik-Shöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2007; 36 (1): 154-8.
18. Khader YS, Batiha A, Al-Njadar RA, Hijazi SS. Preeclampsia in Jordan: incidence, risk factors, and its associated maternal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 8: 1-7.

19. Hernandez-Dias S, Toh S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009; 18 (338): 2255.
20. Hernández-Valencia M, Saldaña Quezada L, Alvarez Muñoz M, Valdez Martínez E. Barrier family planning methods as risk factor which predisposes to preeclampsia. *GinecolObstet Mex*. 2000; 68: 333–8.
21. Saftlas AF, Rubenstein L, Prater K, Harland KK, Field E, Triche EW. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. *J ReprodImmunol*. 2014; 101-102: 104-10.
22. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *AnesthesiolClin*. 2017; 35 (1): 95-106.
23. Feizollahzadeh S, Taheripanah R, Khani M, Farokhi B, Amani D. Promoter region polymorphisms in the transforming growth factor beta-1 (TGFβ1) gene and serum TGF_1 concentration in preeclamptic and control Iranian women. *J ReprodImmunol*. 2012; 94 (2): 216-21.
24. Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CW, Sargent IL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and preeclampsia may be mediated by natural killer cells. *European Journal of Immunology*. 2005; 35 (10): 3054-63.

Recebido em 22 de Maio de 2017

Versão final apresentada em 25 de Outubro de 2017

Aprovado em 22 de Fevereiro de 2018