

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Camila Pereira Julião
Tatiane de Brito Fachola

SISTEMA IMUNE NA INTERFACE MATERNO-FETAL

São Paulo
2015

Camila Pereira Julião
Tatiane de Brito Fachola

SISTEMA IMUNE NA INTERFACE MATERNO-FETAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Mauro Fantini Nogueira Martins como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo
2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Julião, Camila Pereira

Sistema imune na interface materno-fetal / Camila Pereira Julião, Tatiane de Brito Fachola. -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2015.

49 p.

Orientação de Mauro Fantini Nogueira Martins

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2015.

1. Sistema imunológico 2. Gravidez 3. Citocinas 4. Células matadoras naturais 5. Histo compatibilidade materno-fetal I. Fachola, Tatiane de Brito II. Martins, Mauro Fantini Nogueira III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.079

Camila Pereira Julião
Tatiane de Brito Fachola

SISTEMA IMUNE NA INTERFACE MATERNO-FETAL

São Paulo, 29 de outubro de 2015

Professor Orientador (Prof. Dr. Mauro Fantini Nogueira Martins)

Professor Examinador (Prof. Dr. Michelangelo Juvenale)

AGRADECIMENTOS

À Deus, autor da minha fé, pelo sustento em cada segundo dos meus dias, pelo amor e cuidado infinito.

À minha família, meu orgulho, pela presença, apoio e por sempre acreditarem em mim, sem eles nada disso seria possível.

Ao meu namorado, Menderson, fonte de amor, pelo companheirismo e incentivo.

À minha dupla, Camila, pela paciência e por estar comigo durante estes anos de faculdade dividindo os momentos bons e ruins.

Ao Professor Dr. Mauro Fantini Nogueira Martins, por nos acompanhar e instruir durante todo o período do desenvolvimento deste trabalho, por ser um grande exemplo para mim e em especial por me permitir ter o privilégio de participar do projeto que mudou a minha forma de observar tudo ao meu redor, os “Narizes de Plantão”.

Tatiane de Brito Fachola

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Aos meus pais, que me deram apoio e incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço e que sempre acreditaram em mim.

À todos os professores do curso que foram muito importantes na minha vida acadêmica, principalmente ao Professor Dr. Mauro Fantini Nogueira Martins, pela orientação, apoio e confiança e por ser um excelente professor e profissional, no qual me espelho.

À minha dupla, Tatiane, por dividir comigo todos esses anos de faculdade e sempre estar presente.

Aos meus amigos que sempre estão comigo em todos os momentos me apoiando.

Camila Pereira Julião

JULIAO, Camila P., FACHOLA, Tatiane de B. **SISTEMA IMUNE NA INTERFACE MATERNO FETAL**. 2015. 49f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em biomedicina) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

Resumo: Para que a gestação seja um evento de sucesso, se faz necessário o envolvimento de uma série de fatores, dentre eles, a resposta imunológica apropriada, que não está restrita somente à defesa do organismo, mas à manutenção e equilíbrio também, o que é chamado de imunorregulação. O objetivo do presente trabalho foi apresentar novos dados sobre a interface materno-fetal. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura buscando artigos científicos em português e em inglês, preferencialmente dos últimos 10 anos, utilizando termos como: sistema imune, gestação, imunorregulação. Desde o momento da implantação, é desencadeado um processo inflamatório que faz com que o sistema imune responda de forma com que o feto não é prejudicado, e assim seguem todas as outras etapas, de modo que o sistema imune interage com a placenta e com o feto, no entanto a imunorregulação deste processo não é tão bem compreendida atualmente. O processo de imunoregulação envolve um grupo de acontecimentos que ocorre entre os hormônios, citocinas, células T, células NK entre outros componentes, como o único objetivo de fazer com que o organismo reconheça e aceite o feto, mantendo a manutenção da gestação até o nascimento do bebê. É importante que ocorra o equilíbrio das células Th1/Th2/Th17/Treg, juntamente com as suas citocinas liberadas no meio. A presença de células uNK podem participar do processo de rejeição ou aceitação do feto, sendo muito importante que haja a ligação de HLA-G impedindo a citotoxicidade das células NK e conseqüentemente impedindo o ataque ao feto. Foi estudada também a presença de LIF, onde observou que deficiência de LIF causa uma incapacidade de fixar o blastocisto, enquanto que quando há a quantidade normal ocorre a implantação e consegue segurar o blastocisto. Quando este processo é modificado ou as atividades imunológicas são ausentes ou não ocorrem corretamente, o resultado pode ser o aborto ou pode acarretar complicações em toda a gestação.

Palavras-chave: 1. Sistema imunológico 2. Gravidez 3. Citocinas 4. Células matadoras naturais 5. Histocompatibilidade materno-fetal

JULIAO, Camila P., FACHOLA, Tatiane de B. **THE IMMUNE SYSTEM AT THE MATERNAL-FETAL INTERFACE.** 2015. 49f. Course conclusion work (degree in biomedicine) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

Abstract: For pregnancy to be a successful event, it is necessary to involve a number of factors, among them, the appropriate immune response, which is not restricted only to the defense of the organism, but to maintain balance and also what is called of immunoregulation. The objective of this study was to present new data on the maternal-fetal interface. The methodology used was the integrative literature review that was performed searching for scientific articles in Portuguese and English, preferably the last 10 years, using terms such as: immune system, pregnancy, immunoregulation. Since implantation, is triggered an inflammatory process that causes the immune system to respond so that the fetus is not impaired, and thus follow all the other stages, so that the immune system interacts with the placenta and the fetus, however this immunoregulation process currently is not as well understood. The process of immunoregulation involves a group of events that occurs between hormones, cytokines, T cells, NK cells among other components, such as the sole purpose of making the body recognize and accept the fetus, while maintaining the pregnancy until the birth of the baby. It is important that occurs balance of Th1 / Th2 / Th17 / Treg cells along with their cytokines released in the middle. The presence of uNK cells can participate in the process of acceptance or rejection of the fetus is very important that there HLA-G bond preventing the cytotoxicity of NK cells and consequently preventing the attack on the fetus. It also studied the presence of LIF where noted that LIF deficiency causes a failure to fix the blastocyst, whereas the normal amount when there occurs the deployment and can hold the blastocyst. When this process is modified or immunologic activities are absent or not properly occur, the result can be abortion, or can lead to complications throughout gestation.

Key-Words: 1. Immune system. 2. Pregnancy. 3. Cytokines. 4. Natural killer cells. 5. Histocompatibility maternal-fetal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC – Células Dendriticas

ERS – Receptores de estrogênio

FSH – Hormônio folículo estimulante

GnRh – Hormônio liberador de gonadotrofina

hCG - Gonadotrofina coriônica humana

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

HLA-A – Antígeno Leucocitário Humano

HLA-B - Antígeno Leucocitário Humano B

HLA-C - Antígeno Leucocitário Humano C

HLA-E - Antígeno Leucocitário Humano E

HLA-F - Antígeno Leucocitário Humano F

HLA-G – Antígeno Leucocitário Humano G

IFN- γ - Interferon gama

IgA – Imunoglobulina A

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina2

IL-3 – Interleucina 3

IL-4 – Interleucina 4

IL-5 – Interleucina 5

IL-6 – Interleucina 6

IL-7 – Interleucina 7

IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – Interleucina 12

IL-13 – Interleucina 13

IL-15 – Interleucina 15

IL-17 – Interleucina 17

IL-18 – Interleucina 18

IL-23 – Interleucina 23

ITAM – Receptores de ativação

ITIM – Receptores de inibição

iTreg – Células induzidas de células T regulatórias

KIR – Receptor de células NK

LH – Hormônio luteinizante

LIF – Fator inibidor de leucemia

MHC - Complexo de Histocompatibilidade Principal

MIP-1 β – Proteína 1 β inflamatória derivada de macrófagos

NK – Células Natural Killer

nTreg – Células naturais de células T regulatórias.

pbNK – Células natural killer de sangue periférico

PIBF – Fator bloqueador induzido pela progesterona

RP – Receptores de progesterona

sHLA-G - Antígeno Leucocitário Humano G solúvel

TGF- β - Fator de transformação do crescimento beta

Th1 – Células T helper do tipo 1

Th2 - Células T helper do tipo 2

Th17 - Células T helper do tipo 17

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TNF- β - Fator de necrose tumoral beta

Treg - Células T Reguladoras

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial

uNK – Células Natural Killer uterina

SUMÁRIO

Agradecimentos

Resumo

Abstract

Lista de Siglas e Abreviaturas

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVO.....	13
3	MÉTODO.....	14
4	DESENVOLVIMENTO.....	15
4.1	Células T.....	16
4.2	Células NK.....	20
4.2.1	Células NK e o HLA-G.....	23
4.3	Citocinas.....	25
4.3.1	Interleucinas.....	28
4.3.2	TNF- α	33
4.3.3	TGF- β	33
4.3.4	IFN- γ	34
4.3.5	Fator Inibidor de Leucemia (LIF).....	35
4.4	Macrófagos.....	39
4.5	Hormônios.....	39
4.5.1	Progesterona.....	41
4.5.2	Estrogênio.....	42
4.5.3	hCG.....	42
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

O sistema reprodutor feminino possui duas funções principais: proteção contra a infecção microbiana e conferir condições adequadas para a implantação do embrião e assim atuar na manutenção da gravidez. Pode ser dividido em duas regiões nas quais as células imunes desempenham papéis contrários: parte superior que é composta pelas tubas uterinas e pelo útero, incluindo a endocérvice, que possui células imunes que estabelecem tolerância imunológica para o esperma e o embrião/feto, e parte inferior que consiste na região da ectocérvice e da vagina, onde suas células imunes mantêm imunidade contra agentes patogênicos (LEE *et al.*, 2015, ZORZI; STARLING, 2010, RAFF; LEVITZKY, 2011).

Durante a gestação, o sistema imune materno é dinâmico. O feto, pode ser comparado a um semi-enxerto, pois apresenta antígenos, incluindo os HLA, de origem paterna e materna, sendo assim, em condições normais, o organismo não o reconheceria como próprio e o rejeitaria. Portanto mecanismos celulares e moleculares garantem a tolerância materna ao feto, de modo a evitar uma resposta imunológica lesiva (DAHER; MATTAR, 2009; SARAFANA *et al.*, 2007).

Existem fatores que levam o organismo da mãe a tolerar o feto, e assim, obter uma gravidez de sucesso até o final, apesar da inicial incompatibilidade imunológica entre o feto e a mãe. Em 1953, Medawar *et al.*, apresentaram mecanismos para esclarecer o evento de tolerância imunológica materno-fetal durante a gestação, sendo eles: separação anatômica entre o feto e a mãe, imaturidade antigênica do feto e inexistência de resposta imunológica por parte da mãe (COLUCCI; MOFFETT; TROWSDALE, 2014).

Já segundo Michelon *et al.* (2006) dentre eles destacam-se: a influência hormonal sobre o sistema imune materno, o reconhecimento das moléculas do HLA paterno (expressas pelo embrião), a modulação do padrão de citocinas e fatores de crescimento produzido, o controle da citotoxicidade direta das células Natural Killer uterinas e atividade das células T regulatórias.

No Brasil, o aborto espontâneo afeta 2% a 5% das mulheres em idade fértil. Dentre as alterações de caráter imunológico existe o fator aloimune, que está

presente em 85% dos casos e o fator autoimune que está presente em cerca de 30% dos casos. O fator aloimune pode ser explicado pela dificuldade do organismo feminino em se adaptar à gravidez. Já o fator autoimune é quando o organismo pode atacar suas próprias células e nesse caso a gestante gera substancias contra partes especificas do seu organismo podendo ser nocivas ao feto (ALVES FILHO, 2006).

Embora já se saiba algumas informações sobre o sistema imune na interface materno-fetal, novos conhecimentos foram adquiridos nos últimos anos. O trabalho visa justamente revisar e analisar estes conhecimentos.

2 OBJETIVO

Revisar os mais recentes achados a respeito da ação imunológica na interface materno-fetal.

3 MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando artigos científicos em bases de dados como o *Pubmed*, revista científica eletrônica como o *Scielo* e livros, preferencialmente dos últimos dez anos (2005-2015) relacionados a assuntos que estão ligados a atuação do sistema imune na interface materno-fetal.

Os termos de busca: utilizados foram: Sistema imune, gestação, imunoregulação.

4 DESENVOLVIMENTO

A imunidade é definida como uma resposta contra componentes de microrganismos, macromoléculas e a pequenas substâncias químicas que são consideradas como estranhas pelo organismo. Como consequência, ocorre a resposta imunológica, que em alguns casos pode levar a reações excessivas ou até mesmo ir contra as moléculas próprias, podendo desencadear a resposta autoimune (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012; VAZ; PORDEUS, 2005).

Os processos imunológicos envolvidos no desenvolvimento humano são fundamentais para a evolução saudável da gravidez. O feto é considerado como um semi-enxerto, por seu material genético ser metade de origem materna e outra metade de origem paterna. O embrião se divide em dois grupos de células nos primeiros meses do desenvolvimento: um grupo interno, no qual se originará o embrião, e um externo, denominado trofoblasto onde se originará a placenta, que irá separar os sistemas sanguíneos e linfáticos da mãe e feto. A falta de resposta do sistema imune materno ao feto é desempenhada principalmente pelo trofoblasto. (FELICIANO *et al.*, 2012). O isolamento do embrião em um ambiente semipermeável é um dos motivos para a aceitação materna do feto (SARAFANA *et al.*, 2007).

Na maioria das vezes o sistema imune reage a um enxerto através de um mecanismo de rejeição. O complexo de histocompatibilidade principal (MHC, do inglês: *major histocompatibility complex*), também conhecido como antígeno leucocitário humano (HLA do inglês: *human leukocyte antigen*), é formado pelos principais genes responsáveis pela rejeição do transplante. Devido ao seu elevado polimorfismo, indivíduos diferentes, em geral, apresentam genes MHC diferentes. Quanto mais diferenças houver entre doador e receptor de um transplante, mais vigorosa será a rejeição, caso não haja imunossupressão (LASMAR, 2003; MONACO, 1993).

Os genes HLA de classe I são responsáveis pela codificação das moléculas de histocompatibilidade clássicas (por exemplo, HLA-A, HLA-B, HLA-C) e não clássicas (por exemplo, HLA-E, HLA-F, HLA-G). Segundo ALVES *et al.* (2007, pág. 358), "Genes *HLA* não clássicos geralmente codificam proteínas que auxiliam no processamento e transporte antigênico, além de atuarem na imunorregulação de seus sítios específicos." No tecido fetal há expressão de HLA-E e HLA-F. O HLA-G

é predominante na interface materno fetal estando presente na placenta e no citotrofoblasto, sendo que no primeiro trimestre possui mais intensidade e ao decorrer da gestação vai decrescendo, tendo uma função importante na tolerância imunológica materna, evitando rejeição fetal e algumas complicações obstétricas (ALVES *et al.*, 2007, DAHER; MATTAR, 2009).

A seguir serão abordados alguns fatores importantes para a tolerância da gestação. Dentre esses fatores envolvidos na interface materna fetal estão: o reconhecimento dos antígenos leucocitários (HLA), as citocinas liberadas no meio, o controle da citotoxicidade das células natural killer uterina (uNK, do inglês: *uterine Natural Killer*) e a atividade das células T. O trabalho está dividido em seções com uma revisão abrangente e atual da literatura discutindo de maneira simplificada tais mecanismo.

4.1 Células T

Recentemente tornou-se mais fácil a investigação de outros tecidos reprodutivos que não eram tão explorados, como a vagina e o colo do útero. Com isso ainda estão sendo investigadas características do sistema imune e do papel de cada célula imune no trato reprodutivo, como as células dendríticas (DC), células T reguladoras (Treg) e as células T helper do tipo 17 (Th17) que até então foram pouco exploradas (LEE *et al.*, 2015).

Diferentes subtipos de linfócitos T induzem a produção de um grupo distinto de citocinas, responsáveis pela evolução ou pela interrupção da gestação. Os linfócitos T auxiliares ou linfócitos T helper do tipo 1 (Th1), são capazes de produzir interleucina 2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral beta (TNF- β), que promovem inflamação, ativam a imunidade celular e induzem o abortamento (MICHELON *et al.*, 2006). Além disso, as células Th1 participam do processo de rejeição do enxerto cirúrgico, e por este motivo, são consideradas uma ameaça à sobrevivência fetal (NANCY; ERLEBACHER, 2014). Segundo Monteiro (2013) há um aumento das razões IFN- γ /IL10 e IFN- γ /IL4 em pessoas que tiveram um aborto primário, afirmando o que outros autores como Pereira *et al.* (2005) e Saito *et al.*, 2010, já escreveram sobre as mulheres com histórico de aborto apresentarem um desbalanço nos eixos Th1/Th2, tendendo para o eixo Th1.

Outro subtipo de linfócito T helper são os linfócitos Th2, que produzem interleucinas do tipo IL-3, IL-4 e IL-10, e estimulam a produção de anticorpos. Essas citocinas liberadas pelo Th2 promovem a proliferação e diferenciação de células trofoblásticas e a placentação, além de inibir a produção de citocinas do tipo Th1 (FELICIANO *et al.*, 2012), tornando o ambiente essencial para uma boa evolução da gravidez. Semelhantemente, as células trofoblásticas também liberam as interleucinas IL-4 e IL-7, provocando assim um *feedback* negativo para as citocinas pró-inflamatórias Th1. Segundo Pereira *et al.* (2005) durante a gravidez normal em humanos e animais foi detectado o aumento do nível das citocinas Th2, como a IL-4, IL-10 e IL-3, sendo que a injeção dessas citocinas Th2 em camundongos poderia prevenir o aborto. Em contraponto o aumento do nível de citocina Th1 foi associado com a perda gestacional, portanto a razão para explicar a sobrevivência do feto no útero materno seria o aumento de citocinas Th2, oposto pela diminuição da produção de citocina Th1. Desta forma, é possível observar que se faz necessário o equilíbrio entre as células Th1 e Th2 para que haja uma gravidez bem sucedida (SARAFANA *et al.*, 2007, MICHELON *et al.*, 2006).

O paradigma Th1/Th2 tem sido expandido para o paradigma Th1/Th2/Th17 e Treg. Células Th17 estão envolvidas em respostas inflamatórias agudas, e são caracterizadas pela produção de IL-6 e IL-17, que possui ação pro-inflamatória e pela participação na mediação da angiogênese e indução de inflamação tecidual (DAHER; MATTAR, 2009) em doenças autoimunes e na rejeição aguda dos transplantes. Foi evidenciado que em casos em que houve aborto espontâneo recorrente, a proporção de células Th17 e de IL-23, que é a citocina indutora de Th17, foram mais elevados no sangue periférico e decíduas que em situações de gravidez normal, o que indica que as células Th17 descontroladas podem atuar como um mediador importante de inflamação e danos nos tecidos em doenças de gravidez (FU; TIAN; WEI, 2014). Já as células Tregs agem como mediadoras da tolerância imunológica, inibindo a produção de citocinas e proliferação das células TCD4+ e TCD8+, a produção de imunoglobulina pelas células B, a atividade citotóxica das células natural killer (NK) e a maturação das células dendríticas, estando envolvidas na regulação da resposta imune e na prevenção da autoimunidade (SAITO *et al.*, 2010).

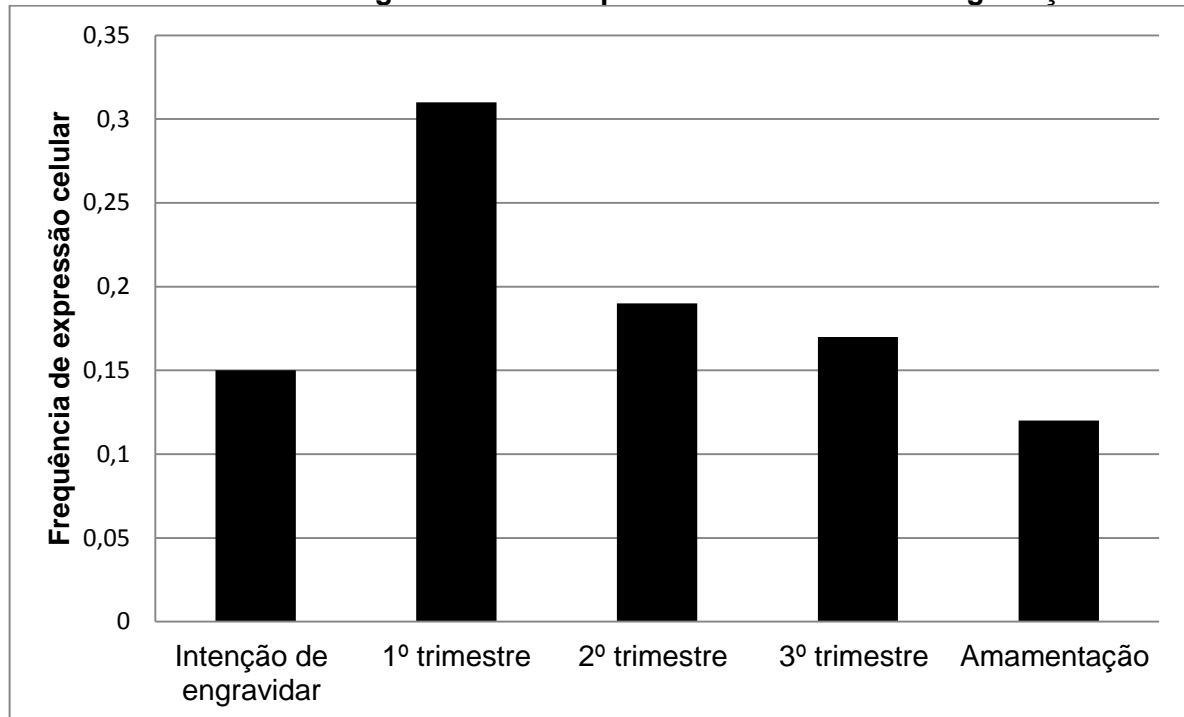
Baseadas na sua origem as células T reg podem ser classificadas em dois grupos: células naturais Treg (nTreg) e células induzidas Treg (iTreg). As células naturais nTreg são produzidas no timo a partir de precursores de células T, estando envolvidas principalmente na prevenção do desenvolvimento de reações autoimunes. Em contraste as células iTreg são produzidas em órgãos linfoides secundário devido a exposição ao antígeno e fator de transformação do crescimento beta (TGF- β , do inglês: *Transforming Growth Factor β*) a partir de células T CD4+ naive (NANCY, ERLEBACHER, 2014).

Estas células atualmente são identificadas como CD4+ CD25+ e apesar do fenótipo CD4+ CD25+ possam estar associadas também as células TCD4+ ativadas as células Treg são diferenciadas pela presença do fator de transcrição FOX P3, que ativa os genes necessários para a função de supressão e mantém o programa transcricional efectora das células Treg (SHARMA, 2014).

O reconhecimento de antígenos fetais pelas células dendriticas induz a transformação de células T CD4 em iTreg e essas células são direcionadas e recrutadas para o útero antes da implantação do embrião contribuindo para que o sistema imune permita associações íntimas entre células maternas, células do embrião, feto e placenta, que são necessários para o sucesso reprodutivo. Isso ocorre, pois o fluido seminal masculino contém citocinas e quimiocinas e quando está no útero prepara o microambiente local para expandir e atrair Treg (SHARMA, 2014).

Dados recentes constataram que as células Tregs executam um papel anti-inflamatório na preparação do útero para a implantação do embrião, devido a secreção de citocinas imunossupressoras como a IL-10 e TGF- β . Segundo o estudo de Vianna (2009) foram analisadas amostras de sangue de mulheres que pretendiam engravidar, de gestantes no terceiro trimestre e de mães no primeiro trimestre de amamentação. As análises demonstraram que dependendo do tempo da gravidez há uma flutuação no perfil imunológico. No primeiro trimestre de gestação, que é a fase mais crítica para o desenvolvimento fetal, há um aumento no número de Treg favorecendo a gestação (gráfico 1) (ROBERTSON; MOLDENHAUER, 2014, NANCY; ERLEBACHER, 2014, SHARMA, 2014).

Gráfico 1: As células Treg durante a gestação - No primeiro trimestre da gestação, é observado um aumento no número de células Treg que agem pra criar um ambiente agradável para o desenvolvimento do feto. Logo depois que o feto está bem estabelecido às células Treg diminuem de quantidade ao decorrer da gestação.



Fonte: Vianna, 2009 (modificado).

Alterações na quantidade de células Treg e células Th17 foram observadas em resultados adversos da gravidez. A rejeição imunológica do feto, a pré-eclâmpsia e o baixo peso ao nascimento fetal foram associadas com a diminuição das células Treg na gravidez, assim como a alteração nas células Th17 foi observado em partos prematuros e aborto espontâneo recorrente. Em estudo recente observou que o desequilíbrio de células Th17/Treg possui importância no desenvolvimento de inflamação sistêmica na pré-eclâmpsia, o que sugere que juntamente com as células Th1 e Th2, as células Th17 e Treg possuem efeitos importantes sobre a gravidez. (TOLDI *et al.*, 2011).

Nesta sessão puderam ser vistas as funções e a importância dos linfócitos T em geral, que são responsáveis por diferentes respostas celulares de acordo com seu perfil de citocinas. Os linfócitos Th1, Th2 e Th17, em equilíbrio, promovem um conjunto de atividades que favorecem a aceitação do embrião pelo sistema imune materno, mas que em situações de descontrole podem atuar como indutores do aborto espontâneo. Além disso, também foram apresentadas as células Treg, que

são grandes mediadoras da tolerância imunológica, exercendo um papel fundamental no período da gestação.

4.2 Células NK

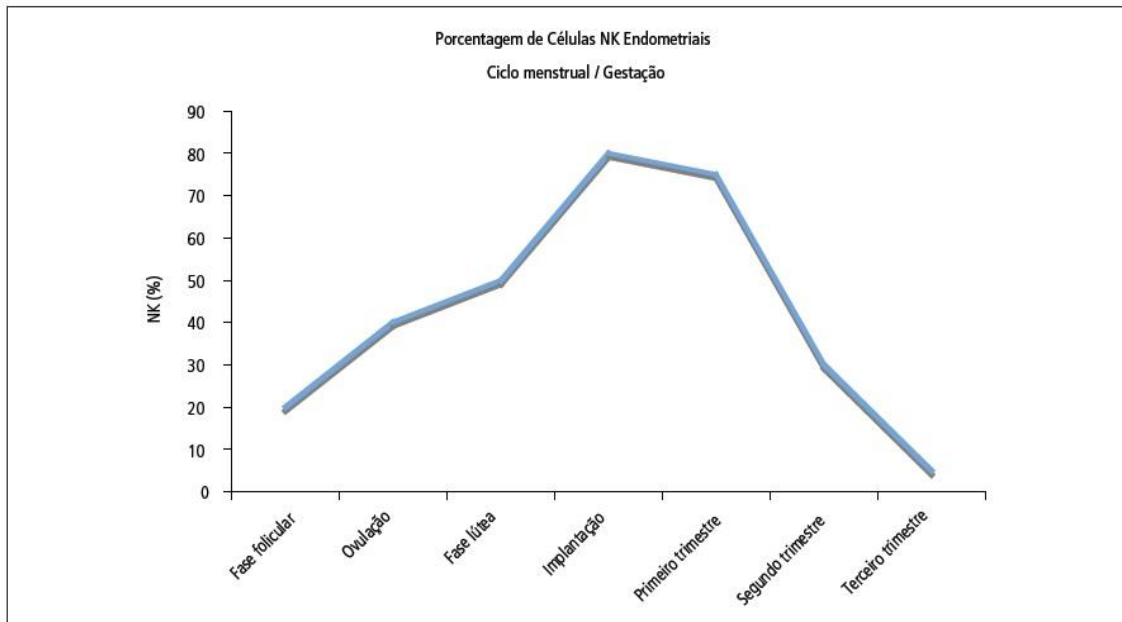
As células NK são um subtipo das células mononucleares e se diferenciam morfológicamente das células B e T devido a sua densidade granular aumentada. Essas células secretam citocinas como IFN- γ e TNF, expressam receptores CD56 e CD16 em sua superfície, estão envolvidas na imunorregulação, hematopoese e executam funções importantes durante a defesa contra microrganismos, lisando células infectadas por vírus, bactérias e protozoários, inclusive células tumorais (SARAFANA, *et al.*, 2007, CRUVINEL, 2010, PEREIRA *et al.*, 2009).

Existem semelhanças nas características e funções entre as células uNK e as células NK de sangue periférico (pbNK), dentre elas ambas expressam receptores CD56, o qual possui dois subtipos, de acordo com a diferença na densidade de expressão de moléculas na superfície, sendo eles: CD56^{dim}, que é chamada desta maneira por apresentar baixa expressão de CD56 e alta expressão de CD16, tendo como principal função a citotoxicidade natural; e CD56^{bright}, que se caracteriza por ter alta expressão de CD56 e baixa ou nula expressão de CD16, predomina em tecidos e linfonodos, entretanto é raro no sangue, tem capacidade de produzir citocinas imunorreguladoras como TNF- α e β , IFN- γ , IL-10 e IL-13. As células uNK estão presentes na interação materno-fetal ao longo da implantação, da invasão trofoblástica, placentação e do desenvolvimento fetal (FETTBACK *et al.*, 2009, OLIVEIRA; DIAMOND, 2008). As células uNK desempenham um papel importante no remodelamento do vasos sanguíneos na interface materno fetal, devido a secreção de citocinas. No início da gestação, as células NK proporcionam um ambiente inflamatório, o que coopera para que ocorra a vascularização correta e haja suprimento de oxigênio para o desenvolvimento do feto, além disso, tem a capacidade de atacar as células do trofoblasto por conta da ausência da expressão de moléculas clássicas de MHC (VIANNA, 2009). Estudo em camundongos e em humanos sugerem que as células uNK tenham origem da subpopulação de NK CD56^{bright} na corrente sanguínea, pois durante o final da segunda fase do ciclo e início da gestação, as células NK agregam-se nas proximidades das artérias espiraladas e glândulas endometriais (FETTBACK *et al.*, 2009). As células pbNK tem

como principal função combater vírus e controlar a disseminação de tumores (MOFFETT; SHREEVE, 2015) com a sua capacidade de lisar células sem antes sensibiliza-las e de produzir citocinas e quimiocinas envolvidas na resposta inflamatória. As citocinas que pertencem a imunidade inata como, por exemplo, IL-12 e IL-15, são as responsáveis por ativar e expandir as células NK.

As células uNK são leucócitos que estão concentradas na região do endométrio, na decídua basal durante a fase de implantação e estão entre os principais tipos de células imunes no endométrio (FETTBACK *et al.*, 2009). Sob a influência dos esteroides sexuais, há um aumento acentuado de linfócitos T e B e das células uNK no endométrio no início da gestação, o que sugere que as células NK são reguladas por esses hormônios (NEVES; MEDINA; DELGADO, 2007). Durante o ciclo menstrual, ocorrem variações quantitativas de células uNK, havendo uma queda em seus valores durante a fase proliferativa, uma vez que os níveis de progesterona caem, motivo pelo qual foi proposto que a sobrevivência destas células depende da progesterona (SHARMA, 2014). Já as pbNK não se alteram durante a fase do ciclo menstrual, porém apresentam uma diminuição numérica e funcional durante a gestação (FETTBACK *et al.*, 2009). De acordo com Lee *et al* (2015) a progesterona pode exercer os seus efeitos sobre as células NK devido à produção de citocinas pelas células estromais, já que as células NK e outros leucócitos no útero não expressam receptores de progesterona e as células estromais possuem uma forte expressão de receptores de estrogênio e receptores de progesterona. A proporção de células NK é aumentada durante a fase secretória juntamente com os níveis de progesterona e proliferando ativamente na decídua durante a fase lútea, atingindo o valor máximo durante a fase de implantação (gráfico 2).

Gráfico 2: Porcentagem de células NK endometriais nas diferentes fases do ciclo menstrual e no primeiro, segundo e terceiro trimestres de gestação.



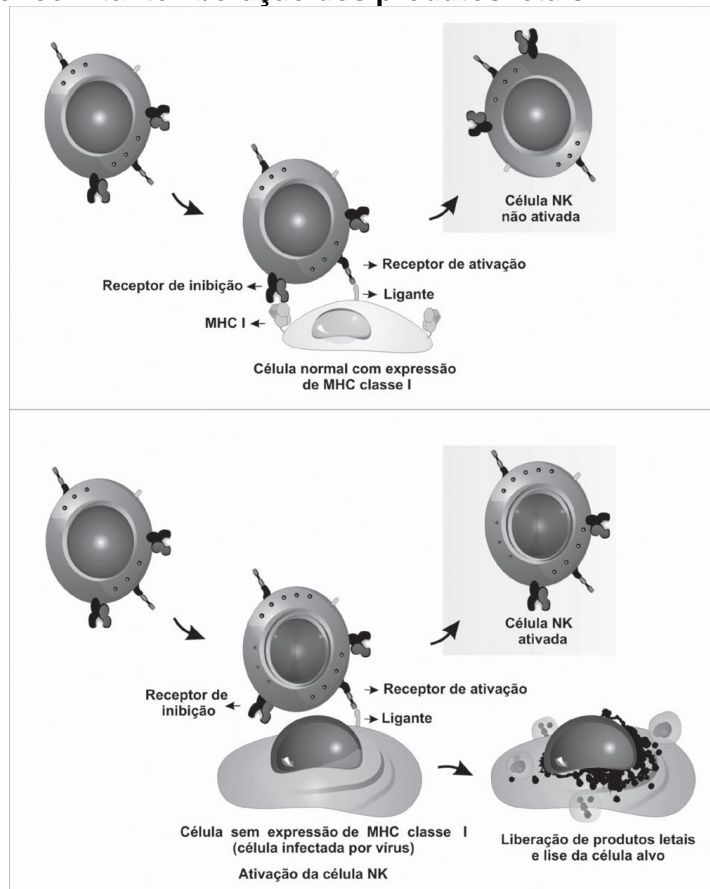
Fonte: (FETTBACK *et al.*, 2009)

A partir destes dados, pode-se sugerir que as células NK uterinas desempenham uma função muito importante durante a gestação, onde a sua quantidade é fortemente oscilada em todo o tempo, o que se leva a hipótese de renovação celular local por conta do aumento gradual das células NK principalmente durante a fase lútea e durante a fase de implantação.

As células NK são ativadas por células que não expressam as moléculas de HLA, como por exemplo, algumas células cancerosas ou células que foram infectadas por algum tipo de vírus. Na superfície das células NK estão localizados os receptores do tipo KIR (do inglês: *Killer Immunoglobulin-like Receptors*) que são representantes da família das imunoglobulinas presentes na superfície das células (PEIXOTO, 2006; PEREIRA *et al.*, 2009). Os receptores KIR também são expressos em alguns linfócitos T. As células NK são reguladas de acordo com a variação da expressão das moléculas de HLA na superfície das células-alvo, principalmente em células infectadas, tumorais e alogênicas. Os receptores KIR se ligam as moléculas de HLA de classe I permitindo o equilíbrio entre inibição e ativação das células, concedendo às células NK a capacidade de auxiliar o organismo na vigilância imunológica. Devido a essa interação algumas das moléculas HLA de classe I agem como proteção contra a lise natural mediada pelas células NK, inibindo assim a sua ativação e consequentemente não permitindo que as células NK ataquem o embrião,

levando a situações de abortamento (MARANGON *et al.*, 2008). Já as células que apresentam baixa expressão das proteínas de MHC de classe I, como as células infectadas e as células tumorais, tornam-se vulnerável à ação das NK (Figura 1) (Cruvinel *et al.*, 2010).

Figura 1: Função dos receptores de ativação (ITAM) e inibição (ITIM) na fisiologia das células NK. (A) Interação da célula NK com uma célula normal do organismo que expressa MHC de classe I, com consequente inibição da indução de citólise NK dependente. (B) Interação de célula NK com célula infectada por vírus, com consequente perda de expressão de MHC de classe I, o que resulta na ativação da célula NK, com concomitante liberação dos produtos letais.



Fonte: (CRUVINEL *et al.*, 2010).

4.2.1 Células NK e o HLA-G

Como descrito anteriormente, as células NK são ativadas por células que não expressam moléculas de HLA, no entanto, o HLA-G é capaz de inibir a atividade citotóxica de células NK a partir de receptores inibidores de ativação que estão localizados na superfície das células NK e são capazes de reconhecer as moléculas de HLA-G fetal, prevenindo assim a ativação das células NK, gerando uma resposta favorável para o feto (BRENOL *et al.*, 2012). Com isso não ocorre ativação das células Th1 que produzem TNF- α , permitindo que ocorra a transformação do

citotrofoblasto em sinciciotrofoblasto e conseqüente crescimento e desenvolvimento da placenta (PEIXOTO, 2006).

O HLA-G é um mediador da tolerância materno fetal característico da gravidez que é expresso por células citotrofoblásticas extravilosas invasivas, células do endotélio endovascular fetal e células do tecido e líquido amniótico que entram em contato com o sistema imune da mãe. Sugere-se que o HLA-G está envolvido na diferenciação do tecido do feto, na implantação do blastocisto, angiogênese placentária e principalmente envolvido na prevenção do ataque ao trofoblasto inibindo assim a ação das células NK e das células T citotóxicas, uma vez que a sua influência na evolução da gestação não está totalmente clara (ALVES *et al.*, 2007). Dados recentes demonstraram que moléculas de HLA-G são capazes de se ligarem a receptores de ativação nas células NK, favorecendo assim a angiogênese durante a gestação, confirmando assim a hipótese de que o HLA-G estaria envolvido com tal evento. Devido ao acoplamento de receptores de ativação (em adição a KIR) que são expressos por células NK decíduais (NKp46, NKp30) e por ligantes nos trofoblastos extravilosos e células estromais e decíduais ocorre a liberação de fatores solúveis, como: pró-angiogênicos, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês: *vascular endothelial growth factor*), angiopoietina-1, angiopoietina-2 e fator de crescimento da placenta. A produção desses fatores solúveis pelas células NK influencia o desenvolvimento da placenta em uma gravidez normal. Além disso, os receptores de ativação podem promover a remodelação vascular uterina, pois induzem a secreção de citocinas e quimiocinas (IFN- γ , TNF- α e proteína inflamatória de macrófagos 1 β) que vão favorecer a migração de células trofoblásticas extravilosas na decídua basal invadindo as artérias espiraladas. O efeito de fatores solúveis, e IFN- γ em particular, sobre a remodelação arterial espiral mesometrial, também foi demonstrado em experiências com o sêmen de ratos (RAJAGOPALAN, 2014).

Estudo experimental detectou a presença de HLA-G na placenta e no citotrofoblasto extraviloso de forma mais intensa no primeiro trimestre da gestação. Estes antígenos de membrana fazem com que haja a interação com diferentes tipos de células, além de determinarem e coordenarem muitas funções imunológicas como a modulação do padrão de citocinas e fatores de crescimento produzidos, inibição da atividade lítica de células NK, a apresentação de peptídeos virais para

células T e ainda, influenciam o processo de apoptose de células T ativadas (DAHER; MATTAR, 2009).

Os antígenos de HLA-G são encontrados no soro, líquido amniótico, no sangue do cordão umbilical e em sobrenadante de cultura de células trofoblásticas em sua forma solúvel. Quando o HLA-G solúvel (sHLA-G), é identificado durante a gestação, considera-se um bom prognóstico devido a grande importância que o sHLA-G, possui na modulação da resposta materno-fetal (WATANABE *et al.*, 2014). A diminuição dos valores de sHLA-G no soro de mulheres que se encontram gestantes leva a evolução negativa da gravidez (SABRA, 2015).

A gestação normal, bem como seu bom desenvolvimento e evolução ocorre quando as moléculas solúveis de HLA-G são constatadas. Estudo descreveu que mulheres que obtiveram gestação de sucesso apresentaram altos níveis séricos de sHLA-G, enquanto que as mulheres que apresentaram aborto e outras complicações como por exemplo a pré-eclâmpsia, possuíam níveis séricos inferiores de sHLA-G (VIANNA, 2009).

De acordo com as informações descritas nesta sessão, pode-se perceber a importância das células NK atuando na defesa do organismo, bem como sua importância durante a gestação. Quando as células NK se encontram presentes no útero (unk), participam do processo de rejeição ou aceitação do feto, liberando citocinas, favorecendo a formação de vasos sanguíneos e assim auxiliando no bom desenvolvimento da gestação. Entretanto, para isso ocorrer é necessário que o HLA-G atue impedindo o ataque das células NK à placenta, contribuindo para que o sistema imune aceite o feto.

4.3 Citocinas

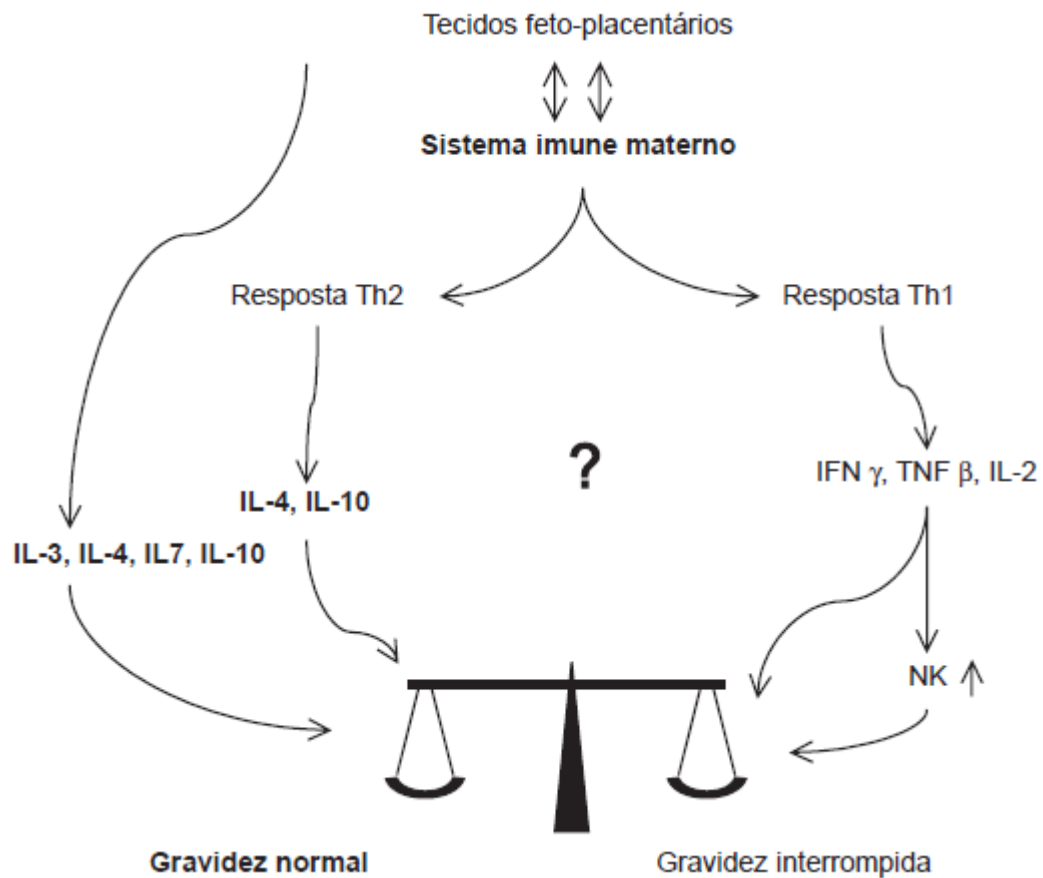
As citocinas são moléculas envolvidas na sinalização entre células durante as respostas imunes. De forma geral, algumas citocinas podem ser produzidas por todas as células T, enquanto outras são produzidas por subgrupos específicos (MALE *et al.*, 2014). Elas são pequenas proteínas que são secretadas e atuam por meio de receptores localizados na superfície celular, têm capacidade de agir nas células que as produzem e geralmente induzem mudanças na expressão gênica na sua célula-alvo, agindo através de vias complexas de *feedback* positivo ou negativo.

Na imunidade inata, algumas das citocinas secretadas pelos macrófagos são IL-1, IL-6 e TNF- α , já pelas células NK é o IFN- γ (PARHAM, 2011; MICHELON, 2006). Células T helper são distintas de acordo com as citocinas que expressam, algumas das citocinas que o Th1 produz são: IFN- γ , TNF- α e IL-2, já Th2 produz IL-4, IL-5, IL-13 e IL-10, além de outras (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Devido ao *feedback* positivo ou negativo mediado por citocinas é possível controlar o nível de ativação inflamatória na interface materno-fetal. Um ambiente citotóxico na interface materno-fetal pode ser criado quando os macrófagos forem estimulados, pois com isso eles liberam TNF- α o que induz as células NK a liberar IFN- γ , o que promove um *feedback* positivo para continuar a ativação de macrófagos e outras células produtoras de TNF- α nesse microambiente. Além disso, há outra fonte de citocinas pró-inflamatórias como o Th1 que secreta IL-2 e estimula ainda mais a ativação NK-macrofágica. Do outro lado existe o Th2 e as células trofoblásticas que promovem um *feedback* negativo. O Th2 secreta IL-4 e IL-10 inibindo a ativação de células uNK e as células trofoblásticas liberam IL-4 e IL-7 inibindo as citocinas pró-inflamatórias Th1 (MICHELON, 2006). A figura 2, que vem a seguir, apresenta a mudança do perfil de citocinas e o desbalanço pró-Th2 fundamental para que ocorra a manutenção do microambiente gestacional.

As citocinas do tipo Th2 estão envolvidas com a manutenção da gestação, bem como com seu bom desenvolvimento, podem ser secretadas por células imunocompetentes, células da decídua e da placenta, promovem proliferação e diferenciação das células trofoblásticas e placentação. Estudo demonstrou que altos níveis de IL-3, IL-4 e IL-10 foram encontrados em humanos e ratos que obtiveram gravidez normal. No caso das citocinas do tipo Th1, foi evidenciado que a produção de IFN- γ , TNF- α , IL-1 e IL-2 em excesso têm relação com a perda gestacional, uma vez que induzem a reação inflamatória e a necrose placentária (WATANABE *et al.*, 2014).

Figura 2: Representação esquemática do desbalanço pró-TH2, fundamental para a manutenção da alo-imunotolerância característica da gestação normal.



Fonte: (MICHELON, 2006).

Não se sabe ao certo o motivo da mudança de Th1 para Th2, entretanto de acordo com Vianna (2009) a mudança depende da origem das células apresentadoras de antígeno, a forma que o antígeno é administrado, o contexto genético do hospedeiro, e o ambiente de citocinas durante a ativação de células T. Segundo Barreira *et al* (2015) há 2 motivos para que ocorra a diferenciação Th2, um deles é a citocina imunossupressora TGF- β 1 que atua na regulação imunológica da gravidez por meio da inibição da proliferação de células T e B, da atividade citotóxica das células NK e a citotoxicidade das células T. O outro motivo citado por Barreira *et al.*, (2015) é que a progesterona produzida pela placenta pode influenciar outras moléculas imunologicamente ativas por atuar na interface materno-fetal. Já Wonk (2002) cita que a diferenciação está relacionada com a pré-disposição genética das mulheres produzirem diferentes tipos de citocinas.

Dentre os papéis importantes que as citocinas possuem, podem-se destacar algumas funções em que as mesmas atuam, como: TNF- α atua na implantação

embrionária no útero, produzindo VEGF, que modula a permeabilidade da placenta e angiogênese para implantação e placentação eficiente. IL-2 estimula a proliferação de células do tipo T CD4 de maneira autócrina, ativando células T CD8 citotóxicas, que agem durante a rejeição de tumores. IFN- γ , ativa monócitos e macrófagos no local do enxerto, amplificando a resposta de rejeição (FELICIANO *et al.*, 2012).

4.3.1 Interleucinas

4.3.1.1 IL-1

É produzida por macrófagos e monócitos, além de células não imunológicas, como fibroblastos e células endoteliais quando ativadas durante lesão celular, infecção ou inflamação, possuindo um tempo de meia vida de em média 6 minutos. Atua como um mediador de respostas inflamatórias agudas (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Segundo Vianna (2009), a IL-1 está relacionada à regulação das etapas da implantação, favorecendo a invasão do trofoblasto.

A produção excessiva de citocinas perfil Th1 como IFN- γ , TNF, IL-1 e IL-2 pode estar associados com a perda gestacional (PEREIRA *et al.*, 2005; WATANABE, 2014), entretanto segundo Sharma (2014) a IL-1 tem tido relevância na decidualização e implantação bem sucedida.

4.3.1.2 IL-2

É produzida em maior quantidade por células T-CD4 e em menor por células TCD8+. Induz a produção de citocinas como o INF-gama, resultando na ativação dos monócitos, neutrófilos e células NK. É uma citocina essencial para que ocorra a proliferação das células T ativadas e para que a resposta imune adaptativa seja desenvolvida (PARHAM, 2011). Devido ao fato de sua meia-vida plasmática, inferior a 10 minutos, a IL-2 normalmente não é detectada em lesões agudas (OLIVEIRA *et al.*, 2011). In vitro, a IL-2 tem a capacidade de ativar células uNK.

A ativação das células uNK, como já foi descrito na sessão anterior, favorece a implantação e o desenvolvimento fetal. Sendo a IL-2 responsável por produzi-la, dentro de suas funções, tem uma grande importância na gestação, entretanto em excesso pode causar perda gestacional.

4.3.1.3 IL-4

A IL-4 é uma citocina do subgrupo Th2, possui propriedades anti-inflamatórias e produzidas por linfócitos T-CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos, além de estimular a produção de anticorpos do tipo IgE. Tem ação sobre os linfócitos T e B, NK, mastócitos e células endoteliais. Induz a diferenciação de linfócitos B para produzir IgG e IgE, que são imunoglobulinas importantes nas respostas alérgicas e anti-helmínticas. Estimula o desenvolvimento de células Th2, atua sobre macrófagos ativados, reduzindo os efeitos das citocinas IL-1, TNF- α e IL-8, e inibindo a produção de radicais livres de oxigênio. Estimulam também o agrupamento de eosinófilos por conta da expressão de moléculas de adesão no endotélio, além da secreção de quimiocinas que podem se ligar aos receptores de quimiocinas presentes nos eosinófilos. Aumentam também a suscetibilidade dos macrófagos aos efeitos dos glicocorticoides (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A capacidade de induzir a produção de IgE, o papel de fator de proliferação de células B e Th2 contribuem para o desenvolvimento fetal de modo que são benéficas para a gestação, promovendo diferenciação de células trofoblásticas e até mesmo a placentação. Ocorre alterações nas células Th e supressoras devido a redução da razão IFN- γ /IL-4 no período gestacional e nos primeiros momentos pós-parto (NEVES, MEDINA, DELGADO, 2007). Desta forma, IL-4 mostra-se uma citocina de grande relevância na gestação, permitindo aceitação do feto e manutenção da gravidez.

4.3.1.4 IL-6

A IL-6 é secretada por muitos tipos de células, como macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos e até mesmo por células da glia. Juntamente com IL-1 e TNF- α , tem a capacidade de induzir respostas inflamatórias nos momentos primários da infecção (MALE *et al.*, 2014). É uma das causadoras de dor e febre, sendo o marcador de maior importância do grau de lesão tecidual durante uma cirurgia, momento no qual o aumento em excesso e prolongado está associado a uma morbidade pós-operatória maior. Contribui promovendo a maturação de macrófagos e manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células NK. Atua como anti-inflamatório durante a lesão, liberando receptores de TNF- α (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Segundo Monteiro (2013) IL-6 é um tipo de citocina sintetizada por diferentes tipos de células, possui função pró-inflamatória e anti-inflamatória, sua produção induz a liberação de gonadotrofina coriônica humana (hCG) do trofoblasto, levando a liberação de citocinas Th2 e a supressão de citocinas Th1, além disso, foi visto que esta citocina está em menor quantidade no endométrio de mulheres com histórico de aborto.

Após a implantação ocorre o aumento dos níveis de hormônios esteroides femininos e o aumento de alguma citocinas como: TNF- α e IL-6, entre outras, ocorre o aumento e a redistribuição dos macrófagos na decídua iniciando a quimiotaxia devido a resposta inflamatória (DAHER, MATTAR, 2009).

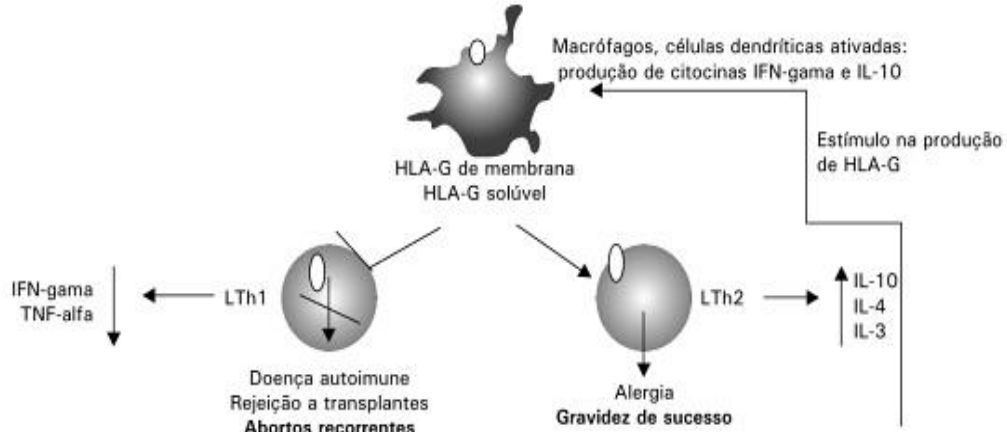
Atuando como citocina inflamatória, a IL-6 libera citocinas do tipo Th2, que são benéficas para o bom desenvolvimento da gestação, contribuindo para a regulação e manutenção do sistema imune.

4.3.1.5 IL-10

É uma citocina liberada pelas células Th2 CD4 e células Treg que promovem o desenvolvimento das células Th2 e inibe a ativação dos macrófagos (PARHAM, 2011). É capaz de inibir citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e IL-6, estimulando a produção de citocinas anti-inflamatórias, além disso, aumenta a proliferação de mastócitos e impede a produção de IFN- γ , pelas células NK. Seus efeitos supressivos sobre as células Th1 podem ser clinicamente úteis em prevenir a rejeição de transplantes e tratar doenças autoimunes mediadas por células T (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Segundo Wowk (2002) a IL-10 é secretada pelas células do trofoblasto e influencia o modo como as HLA de classe I são expressas na interface materno-fetal e protege o embrião da rejeição devido a indução seletiva da expressão de HLA-G no trofoblasto e monócitos (figura 3).

Figura 3: As citocinas IFN- γ e IL-10, no início do processo, induzem a expressão e secreção de HLA-g de membrana e solúvel pelas células apresentadoras de antígeno: macrófagos e células dendríticas. HLA-G induz a mudança do padrão Th1 para Th2. HLA-G também diminui a secreção de IFN- γ e do TNF- α e aumenta os níveis de IL-10, IL-3, IL-4, que induzem a expressão de HLA-G pelos macrófagos e células dendríticas.



Fonte: (SABRA, 2015).

Assim como a IL-10 pode atuar contra a rejeição de transplantes, considerando o feto como um aloenxerto, pode-se dizer que da mesma forma previne a rejeição do feto, ou até mesmo a pré-eclâmpsia.

4.3.1.6 IL-15

A IL-15 é produzida pelas células do endométrio, por influencia da progesterona, sendo uma citocina muito importante para o desenvolvimento e manutenção da célula NK, que pode estar relacionada com a citotoxicidade e proliferação das células uNK, promovendo um papel regulador nestas células (FELICIANO *et al.*, 2012). Suas características e seus receptores são similares às de IL-2, sendo constituídos por três subunidades: o receptor de cadeia, que é compartilhado pela IL-15 e pela IL-2; a IL-15R β ; e a IL-15R, porém sua sequência e localização tecidual as diferem. Devido a estas semelhanças, sugere-se que IL-15 seja um potente ativador das células NK. Estudo apontou que os macrófagos sejam uma fonte importante de IL-15 no útero. A IL-15 pode ser produzida também pela mucosa uterina, sendo que, os macrófagos são importante fonte de IL-15 no útero, e pode estar envolvida com a citotoxicidade e proliferação de células uNK (PEREIRA *et al.*, 2005).

4.3.1.7 IL-17

É predominantemente produzida por linfócitos T-CD4 atuando como pró-inflamatória, levando a formação de IL-6 e IL-8 e da molécula de adesão intercelular em fibroblastos humanos. Induz às reações inflamatórias ricas em neutrófilos estimulando a produção de quimiocinas e citocinas como, por exemplo, o TNF, recrutando neutrófilos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Foi evidenciado que a IL-17, em seres humanos, aumenta a capacidade invasiva de células JEG-3, que consiste em uma linha de células de coriocarcinoma humano trofoblasto-like, e, desta forma aumentam a secreção de progesterona in vitro significativamente, além disso, em uma gravidez normal, especificamente no terceiro trimestre, o soro de IL-17 tem seus níveis aumentados, promovendo a possibilidade de sugerir que este aumento de IL-17 pode estar envolvido com o trabalho de parto e/ou inflamação (FU; TIAN; WEI, 2014).

Segundo Monteiro (2013), a IL-17 está presente no sinciciotrofoblasto e no citotrofoblasto, atuando na angiogênese e foi encontrado em maiores quantidades em mulheres que já sofreram aborto.

De acordo com as informações acima, destacamos a presença da IL-17 no trabalho de parto e inflamação, possibilitando até mesmo o evento de aborto. Por outro lado, contribui para a manutenção da gestação, levando ao sucesso. Pode-se observar que a regulação e o balanço entre as citocinas é importante para todo o processo de gestação.

4.3.1.8 IL-18

É uma citocina pró-inflamatória de perfil Th1, produzida pelos macrófagos. Estimula as células NK e os linfócitos a produzirem IFN- γ , sendo essa a função mais importante que a IL-18 possui, pois com isso contribui para que ocorra a angiogênese, a invasão trofoblástica, entre outras ações sobre o MHC de classe II, portanto, a IL-18 se faz necessária para que o IFN- γ cumpra com seu papel também (MICHELON, 2006; FETTBACK *et al.*, 2009; DAHER; MATTAR, 2009).

Durante a gestação, a IL-18 é expressa na decídua e no córion humano. Sua produção aumenta neste período, podendo atingir valores máximos no momento do parto. É capaz de estimular a produção de IFN- γ , a ação sinérgica de IL-12 com a

IL-18 contribui para a indução da resposta imunológica de padrão Th1, e a produção equilibrada de ambas é essencial para a evolução da gestação (DAHER; MATTAR, 2009).

4.3.2 TNF- α

É uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos T, que são abundantes no peritônio e no tecido esplâncnico. Após procedimentos cirúrgicos, trauma ou durante as infecções, o TNF- α é um dos mediadores mais precoces e potentes de resposta inflamatória. Embora sua meia-vida plasmática seja de apenas 20 minutos, é suficiente para provocar mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes e ativar distalmente outras citocinas. Outras ações do TNF- α consistem em: ativar a coagulação, estimular a expressão ou liberação de moléculas de adesão, fator ativador de plaquetas, glicocorticoides e eicosanoides, e influenciar a apoptose celular (OLIVEIRA *et al.*, 2011). O TNF produzido no aparelho reprodutor feminino é importante para a manutenção e diferenciação placentária, para o desenvolvimento embrionário e para a parturição. Por outro lado, foi evidenciado que o TNF- α é capaz de promover trombose impedindo a irrigação necessária para o desenvolvimento fetal, podendo causar até necrose do embrião (DAHER; MATTAR, 2009).

Pertencente ao perfil Th1, o TNF- α pode influenciar negativamente o desenvolvimento normal da gestação, por conta de sua atividade citotóxica, bem como sua capacidade de causar trombose. Em contrapartida, o TNF- α contribui para a manutenção da gravidez.

4.3.3 TGF- β

O TGF- β é considerado fundamental na indução e manutenção da imunotolerância ao feto. É produzido logo no início da interação materno-fetal pelo embrião e pela decídua e pode ser encontrado no líquido seminal. Atua promovendo a adesão das células trofoblásticas à matriz extracelular, levando a implantação e o bom desenvolvimento da placenta e do feto (DAHER; MATTAR, 2009).

Quando o TGF- β é produzido pelas células NK, atua inibindo a proliferação e diferenciação de linfócitos e controlando a ativação de outros leucócitos, sendo que também age como regulador negativo contribuindo com efeitos imunossupressores

na mãe. O TGF- β representa uma superfamília de proteínas que fazem parte do controle da proliferação e diferenciação celular, angiogênese, imunoregulação e regulação da matriz extracelular, em mamíferos é composto por três subtipos: TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3. O TGF- β 1 é um citocina imunossupressora que inibe a proliferação das células T e B, a atividade citotóxica NK e a citotoxicidade das células T (FELICIANO, 2012).

O TGF- β 1 e TNF- α , estão envolvidos com o crescimento e com a diferenciação do trofoblasto, atuando na produção de citocinas como IL-6 e IL-8 e na expressão de moléculas de adesão. Sugere-se que estas ações podem estar envolvidas no processo de trabalho de parto (WATANABE *et al.*, 2014).

A expressão de TGF- β 3 em tecidos pertencentes as vilosidades placentárias pode ser considerada como baixa entre a 5^o e 6^o semanas de gravidez, e pode atingir o pico entre a 7^o e a 8^o semana, ficando praticamente indetectável na 9^o semana de gestação. O TGF- β 3 em mulheres com pré-eclâmpsia se mostrou expresso de forma exagerada na placenta, levando a hipótese de que o TGF- β 3 pode ser responsável pela invasão trofoblástica anormal (LYALL; BELFORT, 2009).

É possível observar que as funções exercidas pelo TGF- β são extremamente amplas, sendo expressa por tecidos e no líquido seminal, sua ação durante a gestação é bastante importante para que etapas possam ser concluídas, atuando na diferenciação do trofoblasto até no trabalho de parto.

4.3.4 IFN- γ

O IFN- γ é uma citocina de grande importância imunológica, sintetizada pelas células NK e pelas células T CD4+ ativadas. Atua sobre as células T CD4+, CD8+ e sobre os macrófagos ativando-os. (SAMPAIO, 2012).

Essa citocina age nas moléculas de MHC de maneiras diferentes, aumentando a expressão de moléculas de MHC de classe I em diversos tipos celulares e induzindo a expressão de MHC de classe II em outras células (PEAKMAN; VERGANI, 2011).

O IFN- γ age no trofoblasto devido aos receptores que são encontrados na superfície da placenta e na musculatura lisa dos vasos sanguíneos. É responsável

por diversas ações durante a resposta celular, entre elas: proliferação celular, morte celular, interação dos leucócitos com as células endoteliais (PEIXOTO, 2006).

Pesquisas demonstraram que o IFN- γ , pertencente à resposta Th1, é uma citocina de extrema importância nas etapas iniciais, pois favorece a reação inflamatória que viabiliza a implantação do blastocisto. Juntamente com IL-12, IL-15 e IL-18, que são produzidas por células NK, o IFN- γ tem ação determinante sobre a angiogênese e o processo de invasão trofoblástica (DAHER; MATTAR, 2009).

Apesar de IFN- γ não pertencer à resposta Th2, sua ação tem grande relevância durante a gravidez, auxiliando na implantação, angiogênese e remodelação dos vasos, entre outras ações que contribuem na gestação. Seu aumento interfere na proliferação e diferenciação do trofoblasto, podendo ocasionar a pré-eclâmpsia (PEIXOTO, 2006).

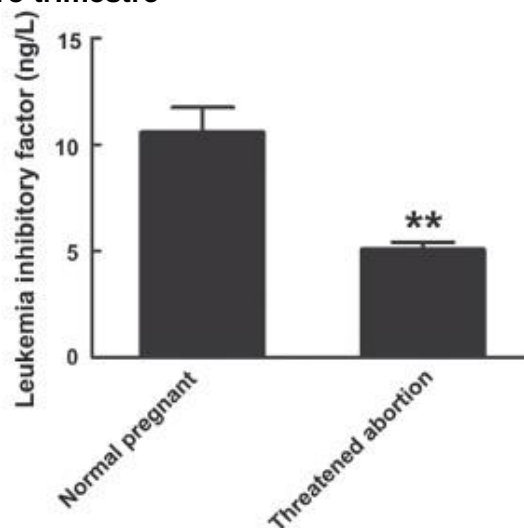
4.3.5 Fator Inibidor de Leucemia (LIF)

O LIF (do inglês: *Leukemia inhibitory factor*) é uma citocina que pertence a família da IL-6, o qual contribui para o sucesso da gestação humana. É secretada pelo trofoblasto, pelo endométrio e está relacionado com a implantação, com o desenvolvimento do embrião. Após a ovulação no ciclo menstrual, LIF regula a receptividade uterina, preparando o útero para a implantação do blastocisto. Após a implantação, LIF promove a proliferação, invasão e diferenciação do trofoblasto. A deficiência de LIF pode levar ao desenvolvimento incompleto do embrião, falhas na implantação e pode até ocasionar abortos de repetição (LIU *et al.*, 2014).

Inicialmente, LIF foi identificada como uma citocina capaz de inibir a proliferação de células leucêmicas mieloides de ratos, e induzir sua diferenciação em macrófagos. Após estudar LIF mais a fundo, a presença de LIF foi identificada em humanos, em células endometriais, fibroblastos, osteoblastos e células T. Estudo observou que concentrações elevadas de LIF no fluido folicular estão relacionadas com a qualidade dos embriões, confirmando o papel de LIF na ovulação e desenvolvimento de embriões. Estudo com camundongos fêmeas deficientes de LIF demonstraram incapacidade para fixar o blastocisto, enquanto que camundongos LIF obtiveram implantação normal e foram capazes de segurar o blastocisto (SUMAN *et al.*, 2013).

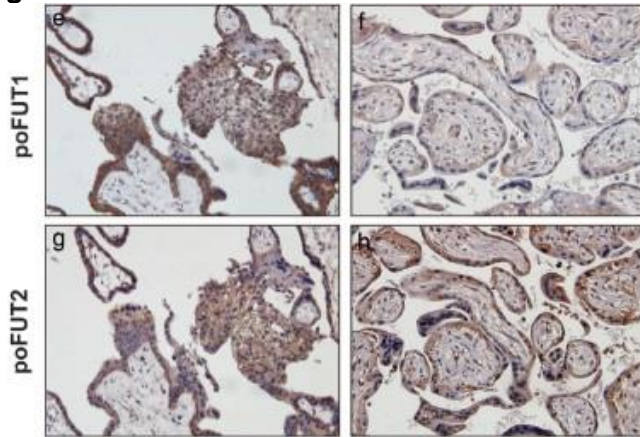
De acordo com Liu *et al.* (2014), LIF e a enzima Fucosiltransferase (FUTs) poderiam estar envolvidas com a capacidade de invasão do trofoblasto. A FUTs é responsável por catalisar a transferência da Fucoose de um nucleosídeo para uma molécula, sendo expressas durante o ciclo menstrual e estão diretamente relacionadas com a fase reprodutiva, entretanto ainda não está muito clara a forma como LIF e FUTs interagem entre si. Foi realizado estudo, nos quais foi analisada a expressão de FUTs específicas: FUT1 e FUT2 em vilosidade de mulheres com gravidez normal e mulheres com ameaça de aborto até o terceiro trimestre, que foram submetidas à imunohistoquímica e ELISA (do inglês: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). O resultado encontrado revelou que os níveis de LIF foram muito menores em mulheres com ameaça de aborto (gráfico 3 e figura 4).

Gráfico 3: O nível plasmático de LIF em mulheres normais grávidas e de mulheres com aborto até o terceiro trimestre



Fonte: (Liu *et al.*, 2014).

Figura 4: Expressão de poFUT1 e poFUT2 em vilosidades das mulheres no primeiro trimestre da gravidez normal e ameaça de aborto usando imuno-histoquímica. Os níveis de expressão poFUT1 foram significativamente menores nas vilosidades dos pacientes com risco de aborto do que nas vilosidades de mulheres com uma gravidez normal. No entanto, os níveis de expressão poFUT2 não diferenciaram significativamente entre os dois grupos.



Fonte: Liu *et al.*, 2014 (modificado).

Os autores puderam concluir que a regulação positiva de FUT e LIF juntas induz a invasão e migração celular através de vias de sinalização. Foi sugerido que a união entre FUT e LIF, pode ser aplicada para o tratamento na ameaça de aborto.

Quadro 1: Característica básicas das principais citocinas relacionadas com a gestação

Citocinas	Função
IL-1	Pró inflamatória com múltiplos efeitos locais e sistêmicos
IL-2	Fator de proliferação e diferenciação de células T, NK e B; induz a geração e ativação de células Treg
IL-4	Polariza a reação padrão Th2, fator de proliferação de células B e Th2 e induz IgE
IL-6	Pró e anti-inflamatória e induz proteínas de fase aguda
IL-10	Anti-inflamatória e imunorreguladora, inibe a ativação das células apresentadoras de antígeno
IL-12	Polariza para Th1, indutor de IFN- γ
IL-15	Induz proliferação de células NK, NKT e T de memória
IL-17	Pró inflamatória e induz IL-1, IL-6, TNF e quimiocinas
IL-18	Indutora de produção de interferons
TNF- α	Pró-inflamatória e atua em conjunto com IFN
TGF- β	Efeito inibidor sobre a resposta proliferativa dos linfócitos, impede a polarização para Th1 e Th2, induz linfócitos B a produzirem IgA
IFN- γ	Pró-inflamatória e citocina que define padrão Th1, inibe padrão Th2 e induz ativação de macrófagos, de linfócitos B, apresentação de antígenos para os linfócitos T CD4

Fonte: (DAHER; MATTAR, 2009).

Observando as principais citocinas envolvidas com a gestação, nota-se que as citocinas do tipo Th2 são mais prevalentes na gestação, ainda que Th1 e Th2 se mantenham em regulação em todo o período da gravidez, o que faz do controle

entre as citocinas ser de grande importância para a manutenção e desenvolvimento da gestação, e para o controle das respostas imunológicas.

4.4 Macrófagos

Os macrófagos são células que são derivadas de monócitos, são fagócitos bastante eficientes que podem habitar os tecidos por longos períodos (meses até anos). Podem ser encontrados no tecido conjuntivo e em alguns órgãos relacionados com a defesa do organismo como: fígado, baço e linfonodos. Atuam na imunidade inata e apresentam antígenos por meio das moléculas de MHC (CRUVINEL et al., 2010).

Durante o período menstrual e gestação, os macrófagos permanecem no endométrio e na decídua (SARAFANA et al., 2007). Os macrófagos fetais, são conhecidos como células de Hofbauer e atuam na manutenção e no desenvolvimento da placenta secretando citocinas que auxiliam na diferenciação do trofoblasto, estão em maiores quantidades no estroma das vilosidades coriônicas da placenta (ALVES et al., 2009), além disso são capazes de produzir prostaglandina e tromboxano, fatores importantes que auxiliam no trabalho de parto. Foi evidenciado que os macrófagos maternos possam ser capazes de ativar a apoptose do trofoblasto, em situações de pré-eclâmpsia, os macrófagos se concentram em grande quantidade nas regiões peri-arteriais do miométrio (LYALL; BELFORT, 2009).

Devido à importância e ubiquidade dos macrófagos nas respostas imunológicas, essas células são abordadas em diversas seções deste trabalho, participantes de mecanismos mais complexos.

4.5 Hormônios

O ciclo menstrual dura em média 28 dias e é coordenado por diversos hormônios como o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estrogênio e progesterona. Este ciclo pode ser dividido em duas fases: folicular, onde ocorre o crescimento dos folículos ovarianos, processo estimulado pelo LH e FSH e a liberação hormonal é aumentada, e fase lútea que é a última fase do ciclo menstrual (GUYTON; HALL, 2006).

Quando ocorre a implantação do óvulo e conseqüentemente sua permanência, à medida que ocorrer a proliferação celular embrionário, o hCG começa a ser produzida. O hCG é um hormônio que atua durante a gravidez evitando a involução do corpo lúteo, promovendo crescimento uterino, entre outras funções. O hCG é sintetizado pelo sinciciotrofoblasto, liberada na circulação da mãe e do feto. Seus níveis aumentam no segundo mês da gestação e é capaz de regular a síntese de testosterona pelas células Leydig fetais (MOLINA, 2014).

O aumento da produção de hCG e de progesterona contribui para a diferenciação do trofoblasto e ocorre devido a ação dos glicocorticoides, que além disso são capazes de induzir a regulação das células NK, sendo importante durante a implantação e na manutenção da gestação (NEVES; MEDINA; DELGADO, 2007; PEREIRA *et al.*, 2005).

Os hormônios como: progesterona e estrogênio estão presentes na gestação e possuem importantes funções. Níveis elevados de estrogênio e progesterona são produzidos logo no início da gestação pelo corpo lúteo, e do meio até o final da gestação pela placenta. De forma geral, o estrogênio favorece o crescimento e o desenvolvimento do trato reprodutivo feminino: útero, tubas uterinas, crescimento celular e aumenta da contratilidade. Na vagina, o estrogênio induz a proliferação das células epiteliais, enquanto que, nas tubas uterinas, estimula o batimento ciliar e a contratilidade, facilitando a movimentação do espermatozoide em direção ao útero, já a progesterona mantém o revestimento endometrial do útero e aumenta o limiar uterino para o estímulo contrátil, conservando a gestação até o momento do parto (CONSTANZO, 2014).

A ação dos hormônios sobre o sistema imune materno, assim como as citocinas liberadas no meio bem como o controle das mesmas, a ação das células T, influenciam todo o processo de desenvolvimento do feto, formação da placenta e a tolerância fetal. (FELICIANO, 2012).

A seguir, serão abordados alguns hormônios importantes para que ocorra uma gestação saudável. Foram separados em seção para melhor entendimento de cada hormônio.

4.5.1 Progesterona

A progesterona, quando sintetizada pela placenta, está intimamente ligada à interface materno-fetal, uma vez que atua de várias maneiras diferentes. Estudos demonstraram que a progesterona atua de forma direta e indireta, possui a capacidade de melhorar o tempo da sobrevivência do feto, modula a produção de anticorpos, reduz a produção de citocinas inflamatórias por meio de macrófagos e desvia a resposta das células Th para a produção preferencial de citocinas do tipo Th2 (PEREIRA *et al.*, 2005, BARREIRA *et al.*, 2015) sendo este um dos efeitos imunorregulatórios mais importantes. Além disso, é umas das responsáveis pela redução das células Treg no segundo trimestre de gestação, causa a redução do número de pbNK, entre outras ações (BARREIRA *et al.*, 2015).

A presença deste hormônio em gestantes saudáveis faz com que linfócitos periféricos produzam uma proteína mediadora chamada fator bloqueador induzido pela progesterona (PIBF), que tem como característica desempenhar funções imunomodulatórias de modo a favorecer a secreção de citocinas de perfil Th2, e inibir Th1 (DAHER; MATTAR, 2009). O PIBF inibe a liberação de ácido araquidônico, inibe a atividade das células NK e modifica o balanço de citocinas (MICHELON *et al.*, 2006).

Estudo realizado mostrou que gestações com patologias possuem níveis de PIBF mais baixos do que em gestações normais. Foi visto que a progesterona reduz o risco de aborto nesses casos, entretanto quando foi realizada a comparação entre pacientes tratadas e não tratadas com progesterona, os níveis de PIBF foram o mesmo. Com isso, é possível que o feto seja capaz de influenciar a expressão de receptores para progesterona em linfócitos T, observando que apenas a suplementação com progesterona não é suficiente para que a resposta alo-imune seja desencadeada e adequada para a manutenção da gravidez (MICHELON *et al.*, 2006).

Durante o período menstrual e as fases proliferativas, a progesterona se encontra em níveis mais baixos e há poucas células NK no endométrio o que se leva a sugerir que a diminuição da progesterona está relacionada com os níveis baixos de células NK uterinas (LEE *et al.*, 2015). A progesterona age de forma indireta sobre as células NK por meio de citocinas produzidas pelas células estromais, como

a IL-15 e prolactina, que controlam a proliferação das células NK, a diferenciação e produção de citocinas promovendo a modulação local (FELICIANO, 2012) e por meio da produção de VEGF e proteína-1 β inflamatória derivada de macrófagos (MIP-1 β) (WATANABE *et al*, 2014), uma vez que células NK e outros leucócitos não possuem receptores de progesterona, as células estromais expressam os receptores de estrogênio (ERS) e receptores de progesterona (RP) (LEE *et al.*, 2015).

4.5.2 Estrogênio

O estrogênio tem secreção aumentada quando é produzido pela placenta. A concentração aumentada de estrogênio auxilia na diminuição da produção de auto anticorpos pelas células B (BARREIRA *et al*, 2015).

Os hormônios ovarianos regulam uma grande concentração de macrófagos. O estrogênio é capaz de estimular os fatores de crescimento uterinos, e atrair macrófagos para o endométrio, aumentando significativamente o número de macrófagos próximos a área de implantação (DAHER; MATTAR, 2009). No final do período gestacional apresenta um efeito parecido com a progesterona no balanço Th1/Th2 (FELICIANO, 2012).

4.5.3 hCG

O hCG atua no ovário de modo a manter a atividade do corpo lúteo em todo o período gestacional. É produzido pela placenta a partir da primeira semana de gestação, dentre suas funções na gravidez destaca-se evitar a involução do corpo lúteo e promover o crescimento uterino, além de induzir a expressão de Th2 (WATANABE *et al.*, 2014).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conceito de imunorregulação a gestação não possui todas as suas descobertas esclarecidas, no entanto o que se sabe até o momento permite a compreensão da importância deste processo durante a gestação, para que a manutenção, proteção e equilíbrio da gestação sejam mantidos.

Os mecanismos que contribuem na alteração da resposta imunológica envolvem barreiras físicas, químicas, biológicas, células e moléculas que juntos induzem a mudança de respostas imunes com um só objetivo, para tanto a imunidade inata e a imunidade adaptativa agem em conjunto para a manutenção do feto. Estes mecanismos envolvem os hormônios que atuam principalmente no início da gestação induzindo de acordo com o seu comportamento o aumento ou a diminuição de algumas citocinas e linfócitos, como por exemplo, as células NK uterinas, que auxiliam na implantação, na invasão do trofoblasto, placentação, remodelação de vasos sanguíneos, combatem vírus e protozoários e se alteram de acordo com ações hormonais. Ao mesmo tempo, os linfócitos T têm ação fundamental e permanecem em balanço Th1/Th2 durante toda a gestação, em que cada um possui suas importantes funções, dentre elas a produção de citocinas que promovem proliferação e diferenciação de células trofoblásticas, produção de anticorpos, ação anti-inflamatória no útero. As citocinas produzidas pelos linfócitos estão intimamente relacionadas com a sinalização celular e são responsáveis por induzir mudanças em outras células, estão presentes no momento da implantação, modula permeabilidade, diferentes citocinas são secretadas por diferentes tipos de perfis.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 7. ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda, 2012.

ALVES, Crésio *et al.*, O papel do complexo principal de histocompatibilidade na fisiologia da gravidez e na patogênese de complicações obstétricas. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**, Recife, v. 4, n. 7, p.357-363, dez. 2007.

ALVES FILHO, Manuel. Aborto espontâneo tem alterações imunológicas como principal fator. **Jornal da Unicamp**. Campinas, p. 8-8. dez. 2006. Disponível em: <http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/jornalPDF/ju348pg08.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2015

BARREIRA, Joana Filipa *et al.* Alterações imunológicas e da função tiroideia na gravidez e no período pós-parto. **Arquivos de Medicina**, Portugal, v. 29, n. 2, p.56-60, abr. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132015000200004&lang=pt>. Acesso em: 10 jul. 2015

BRENOL, Claiton Viegas *et al.* **O papel do gene e da molécula HLA-G na expressão clínica das doenças reumatológicas**. São Paulo: Revista Brasileira de Reumatologia, 2012.

COLUCCI, Francesco; MOFFETT, Ashley; TROWSDALE, John. **Medawar and the immunological paradox of pregnancy: 60 years on**. 44. ed. Weinheim: European Journal Of Immunology, 2014.

CONSTANZO, Linda S. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda, 2014.

CRUVINEL, Wilson de Melo *et al.* Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 4, p.434-461, maio 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08.pdf>>. Acesso em: 04 mar. 2015.

DAHER, Silvia; MATTAR, Rosiane. Gestação: um fenômeno imunológico? **Rev. Bras. Alerg. Immunopatol.**, São Paulo, v. 32, n. 2, p.63-67, abr. 2009. Disponível em: <[http://www.asbai.org.br/revistas/Vol322/ART_2-09 - Gestação um fenômeno imunológico.pdf](http://www.asbai.org.br/revistas/Vol322/ART_2-09_-_Gestao_um_fenomeno_imunologico.pdf)>. Acesso em: 07 mar de 2015.

FELICIANO, M.A.R *et al.* Imunologia na gestação de cadelas: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 36, n. 3, p.158-162, set. 2012. Disponível em: <[http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/v36n3/p158-162 \(RB394\).pdf](http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/v36n3/p158-162_(RB394).pdf)>. Acesso em: 17 abr. 2015

FETTBACK, Paula Beatriz Tavares *et al.* Células natural killer endometriais: o que são? O que fazem? O que devemos saber?. **Revista Feminina**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 7, p.373-378, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/feminav37n7p373-8.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2015.

FU, Binqing; TIAN, Zhigang; WEI, Haiming. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. **Cellular & Molecular Immunology**. China, p. 564-570. jul. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027967>>. Acesso em: 28 mar. 2015.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E.. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda, 2006.

LEE, Sung Ki *et al.* Immune Cells in the Female Reproductive Tract. **Immune Network**. Coreia, p. 16-26. fev. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338264/>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

LIU, S *et al.* LIF upregulates poFUT1 expression and promotes trophoblast cell migration and invasion at the fetal–maternal interface. **Cell Death And Disease**. China, p. 1-11. ago. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454310/>>. Acesso em: 17 ago. 2015.

LYALL, Fiona; BELFORT, Michael. **Pré-eclâmpsia: Etiologia e Prática Clínica**. São Paulo: Mcgraw Hill Interamericana do Brasil Ltda, 2009.

MALE, David *et al.* **Imunologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

MARANGON, Amanda Vansan *et al.* Receptores KIR de Células Natural Killer. **Revista Ciência, Cuidado e Saúde**, Maringá, v. 7, p.153-160, 2008. Disponível em: <<http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/6588>>. Acesso em: 15 jun. 2015

MICHELON, Tatiana *et al.* Imunologia da gestação. **Revista da Amrigs**, Porto Alegre, v. 50, n. 2, p.145-151, jun. 2006. Disponível em: <<http://www.amrigs.com.br/revista/50-2/ae01.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2015

MOFFETT, Ashley; SHREEVE, Norman. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. **Human Reproduction**, Cambridge, v. 0, n. 0, p.1-7, abr. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25954039>>. Acesso em: 10 mai. 2015.

MOLINA, Patricia E. **Fisiologia Endócrina**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MONTEIRO, Nathalia Sierra. **Avaliação da taxa de metilação do DNA em região promotora e de vitaminas e citocinas em mulheres com história de abortos recorrentes**. 2013. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-05112014-090246/en.php>>. Acesso em: 20 abr. 2015

NANCY, Patrice; ERLEBACHER, Adrian. T cell behavior at the maternal-fetal interface. **The International Journal Of Developmental Biology**. Nova York, p. 189-198. out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212519/>>. Acesso em: 19 jul. 2015

NEVES, Celestino; MEDINA, José Luís; DELGADO, José Luís. Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 21, n. 5/6, p.175-182, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v21n5-6/v21n5-6a07.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2015

OLIVEIRA, Aline Almeida; DIAMOND, Hilda Rachel. Atividade Antileucêmica das Células Natural Killer (NK). **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 3, p.297-305, maio 2008. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_54/v03/pdf/revisao_4_pag_297a305.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2015.

OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de *et al.* Citocinas e Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 61, n. 2, p.260-265, abr. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/v61n2a14.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2015.

PARHAM, Peter. **O Sistema Imune**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

PEAKMAN, Mark; VERGANI, Diego. **Imunologia: Básica e Clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

PEIXOTO, Alberto Borges. **Avaliação de mediadores inflamatórios localizados na decídua de gestantes com pré eclampsia/eclâmpsia**. 2006.. Dissertação (Mestrado) - Curso de pós graduação em Patologia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2006. Disponível em: <http://www.uftm.edu.br/pgcs/imagem/tese_alberto%20pdf.pdf >. Acesso em: 05 maio. 2015

PEREIRA, Alessandra Cardoso *et al.* Imunidade na gestação normal e na paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 45, n. 3, p.134-140, jun. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042005000300008&script=sci_arttext>. Acesso em: 18 abr. 2015.

PEREIRA, Alessandra Cardoso *et al.* **Células NK nas gestantes com LES**. 4. ed. São Paulo: Revista Brasileira de Reumatologia, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S048250042009000400006&script=sci_arttext> Acesso em: 1 maio. 2015.

RAFF, Hershel; LEVITZKY, Michael G.. **Fisiologia Médica: Uma abordagem integrada**. Porto Alegre: Artmed, 2011.

RAJAGOPALAN, Sumati. HLA-G-mediated NK cell senescence promotes vascular remodeling: implications for reproduction. **Cellular & Molecular Immunology**. Rockville, p. 460-466. jul. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998350>>. Acesso em: 20 maio 2015.

ROBERTSON, Sarah A.; MOLDENHAUER, Lachlan M.. Immunological determinants of implantation success. **The International Journal Of Developmental Biology**. Adelaide, p. 205-217. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023687>>. Acesso em: 26 jul. 2015

SABRA, Aderbal. **Manual de Alergia Alimentar**. 3. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. Disponível em: <<http://pt.slideshare.net/UandersonFaria/manual-dealergia-alimentar-aderbal-sabra>>. Acesso em: 24 mai. 2015.

SAITO, Shigeru *et al.* Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. **American Journal Of Reproductive Immunology**. Toyoma, p. 601-610. mar. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455873>>. Acesso em: 21 abr. 2015.

SAMPAIO, Aletheia Soares. **Estudo da Interleucina-10 (IL-10) e Interferon-gama (INF- γ) em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana**. 2012. 153 f. Tese (Doutorado) - Curso de Saúde Pública, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2012. Disponível em: <<http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2012sampaio-as.pdf>>. Acesso em: 14 ago. 2015.

SARAFANA, Sofia *et al.* Aspectos da imunologia da gravidez. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 20, n. 4, p.355-358, fev. 2007. Disponível em: <<http://ojs.josekarvalho.net/index.php/pubmed2ojs/article/view/1087/845>>. Acesso em: 03 mar. 2015

SHARMA, Surendra. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. **The International Journal Of Developmental Biology**. p. 219-229. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306453/>>. Acesso em: 29 abr. 2015

SUMAN, Pankaj; MALHOTRA, SudhaSaryu; GUPTA, Satish Kumar. LIF-STAT signaling and trophoblast biology. **Landes Bioscience**. New Delhi, p. 1-9. out. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876431/>>. Acesso em: 17 ago. 2015.

TOLDI, Gergely *et al.* Peripheral Th1/Th2/Th17/regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy. **International Immunology**. Budapeste, v. 23, n. 11, p. 669-677. set. 2011. Disponível em: <<http://intimm.oxfordjournals.org/content/23/11/669.full>>. Acesso em: 21 abr. 2015.

VAZ, Nelson Monteiro; PORDEUS, Vitor. IMUNIDADE ESPECÍFICA: UMA ÚNICA MANEIRA DE VER? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Belo Horizonte, v. 85, n. 5, p.350-362, ago. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2005001800012&script=sci_arttext>. Acesso em: 02 jul. 2015

VIANNA, Priscila. **Imunorregulação da gestação: rumo ao sucesso**. 2009. 165 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/28434/000765454.pdf?...1>>. Acesso em: 24 abr. 2015

WATANABE, Maria Angelica Ehara *et al.* Gestação: um desafio imunológico. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 35, n. 2, p.147-162, dez. 2014. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/17219>>. Acesso em: 26 maio 2015.

WOWK, PriscillaFanini. **Imunotrofismo Placentário: O papel das citocinas no desenvolvimento embrionário**. 2002. 24 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/31712/MonografiaPriscillaFaniniWowk.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

ZORZI, Rafael Luiz de Andrade; STARLING, Iriam Gomes. **Corpo Humano: órgãos, sistemas e funcionamento**. São Paulo: Senac, 2010.