



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

ILANA SILVA SANTOS

Santo Antônio de Jesus, Bahia
2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

ILANA SILVA SANTOS

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado a Banca Examinadora da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, para a obtenção de grau em Bacharel Interdisciplinar em Saúde, sob a orientação da Profa. Dra. Sibeles de Oliveira Tozetto Klein.

RESUMO

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Durante a gravidez, ocorrem mudanças significativas no corpo da mulher, dentre elas, mudanças no sistema imunológico. A ligação imunológica materna e fetal é de extrema importância para a preservação estável e saudável da gravidez, de forma que o feto possui antígenos paternos, que são estranhos para mãe, podendo ser considerado como um enxerto semialogênico, que habitualmente seria rejeitado. Há poucos dados e publicações que busquem entender como ocorre a interação imunológica materno-fetal e quais são os principais mecanismos que atuam neste processo. Devido a isto, este artigo tem o objetivo de discutir os aspectos imunológicos envolvidos na gravidez, através da descrição dos principais mecanismos que atuam nela. As bases de dados utilizadas foram PUBMED e SCIELO. Como critérios de inclusão foram adotados: artigos publicados em inglês e português entre 2005 e 2014, tipo de estudo revisão de literatura e o texto completo disponível. O critério de exclusão utilizado foi: artigos que não definissem a imunologia gestacional e seus principais mecanismos de atuação. Os descritores utilizados foram: *Gestational Immunology*; *Immunology of Pregnancy*; *Pregnancy and Immune System*. A tolerância imunológica na interface materno-fetal é muito importante para a progressão da gestação, e essa interface é composta por alguns mecanismos moleculares e celulares. Estes mecanismos utilizados para induzir tolerância materno-fetal e garantir o sucesso da gravidez são: a expressão de citocinas regulatórias, a exemplo IL-10; o controle dos componentes celulares (macrófagos, linfócitos T e células NK); a atuação do hormônio progesterona como hormônio imunossupressor; a expressão de moléculas de histocompatibilidade, em especial a HLA-G para controle da atividade citolítica da célula NK; o controle da ativação do sistema complemento e; a ativação de uma resposta imunológica do tipo Th2. Para que ocorra a progressão normal de uma gestação é necessário que a atuação do sistema endócrino e do sistema imunológico seja integrada, através de mecanismos que atuam na tolerância imunológica e hormonal entre a mãe e o feto.

Palavras-chave: Imunologia da Gestação. Mecanismos Imunológicos da Gravidez. Interface Materno-fetal.

ABSTRACT

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANCY: A LITERATURE REVIEW

During pregnancy, significant changes occur in the body of women, among them, changes in the immune system. Maternal and fetal immunological binding is extremely important for stable preservation of healthy pregnancy, so that the fetus has paternal antigens that are foreign to mother may be considered a graft semi-allogenic, which would normally be rejected. There are few data and publications that seek to understand how does the maternal-fetal immune interaction and what are the main mechanisms that act in this process. Because of this, this article aims to discuss the immunological aspects involved in pregnancy, through the description of the main mechanisms that act on it. The databases used were PUBMED and SCIELO. The inclusion criteria were used: articles published in English and Portuguese between 2005 and 2014, study type literature review and the full text available. The exclusion criterion was: items that do not define gestational immunology and its main mechanisms of action. The descriptors used were: Gestational Immunology; Immunology of pregnancy; Pregnancy and Immune System. Immunological tolerance in the maternal-fetal interface is very important for the progression of pregnancy, and this interface is comprised of some molecular and cellular mechanisms. These mechanisms used to induce maternal-fetal tolerance and ensure a successful pregnancy are the expression of regulatory cytokines, IL-10 example; control of cellular components (macrophages, T lymphocytes and NK cells); the action of the hormone progesterone hormone as an immunosuppressant; the expression of histocompatibility molecules, in particular HLA-G to control the cytolytic activity of NK cells; control of the complement system and activation; the activation of a Th2 immune response. To occur the normal progression of a pregnancy is necessary for the performance of the endocrine system and the immune system is integrated through mechanisms that operate in the immune and hormonal tolerance between the mother and the fetus.

Keywords: Immunology of Pregnancy. Immunologic Mechanisms of Pregnancy. Maternal-fetal Interface.

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 – AMOSTRAGEM DE ARTIGOS POR DESCRITORES UTILIZADOS 12

LISTA DE QUADRO

QUADRO 01 – QUADRO DE ARTIGOS 13

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REFERENCIAL TEÓRICO	7
2.1. DESENVOLVIMENTO INICIAL DA GESTAÇÃO	7
2.2. IMUNOLOGIA GESTACIONAL	8
2.2.1. O TROFOBLASTO E AS MOLÉCULAS DO COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE	8
2.2.2. AÇÃO HORMONAL	9
2.2.3. CÉLULAS NATURAL KILLER (NK)	9
2.2.4. LINFÓCITOS T E SISTEMA COMPLEMENTO	10
3. METODOLOGIA	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
5. CONCLUSÃO	17
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1. INTRODUÇÃO

A imunologia da gestação é um tema pouco abordado na literatura e, em sua maioria, é associado à resposta deste sistema a um invasor. Durante a gravidez, ocorrem mudanças significativas no corpo da mulher, dentre elas, mudanças no sistema imunológico, principalmente para que não haja um aborto espontâneo. Como regra e forma de defesa, é natural do sistema imunológico responder a tudo que não pertença ao próprio corpo. As informações genéticas expressas nos tecidos fetais são de origem materna e paterna, de modo que as informações paternas seriam rejeitadas pelo sistema imune materno, no entanto, o sistema imune da gestante é programado para que este evento não ocorra. Segundo MICHELON (2006) e colaboradores, a gestação só acontece por causa de uma rede imunorregulatória que é ativada quando ocorre a fecundação.

Alguns mecanismos moleculares que atuam na tolerância imunológica materno-fetal são: a influência hormonal sobre o sistema imune, o controle de citotoxicidade feito pelas células Natural Killer uterinas (NK uterinas), a ação dos linfócitos T, das citocinas, das células T regulatórias, o reconhecimento das moléculas do complexo de histocompatibilidade paterno e a expressão de moléculas regulatórias do complemento. (MICHELON et al., 2006; NEVES et al., 2007; RICO-ROSILLO e VEGA-ROBLEDO, 2012; SARAFANA et al., 2007). Se ocorrer alguma falha no sistema imunorregulatório da gravidez podem ocorrer complicações na gestação, podendo levar ao aborto.

O estudo da imunologia da gestação e seus aspectos são de grande importância para o entendimento e o tratamento de várias patologias que podem ocorrer durante a gestação, tanto provenientes de uma falha no processo de imunorregulação quanto de outras patologias que interferem neste processo. A importância de se realizar mais pesquisas nesta área é muito grande, visto que há poucos dados e publicações que busquem entender como ocorre a interação imunológica materno-fetal e quais são os principais mecanismos que atuam neste processo. Devido a isto, este artigo tem o objetivo de discutir os aspectos imunológicos envolvidos na gravidez, através da descrição dos principais mecanismos que atuam na imunologia gestacional.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DESENVOLVIMENTO INICIAL DA GESTAÇÃO (FECUNDAÇÃO, IMPLANTAÇÃO E LIBERAÇÃO DE hCG)

O desenvolvimento humano inicia-se na fecundação, onde o espermatozoide penetra o ovócito. Inicialmente ocorre a reação acromossômica e passando pelas células foliculares, a zona pelúcida do ovócito reconhece o gameta masculino pelo reconhecimento espécie/específica. Quando há o toque do espermatozoide na membrana plasmática do gameta feminino ocorre uma reação cortical, que estimula o término da meiose II do ovócito. Em seguida ocorre a fusão dos pró-núcleos feminino e masculino, formando um zigoto, terminando assim a fertilização (SADLER, 2013).

Após a fecundação, à medida que o zigoto passa pela tuba uterina em direção ao útero inicia-se o processo de clivagem, que pode ser definido como uma série de divisões mitóticas que resultam no aumento do número de células e diminuição do tamanho destas, formando a mórula. Com cerca de 3 dias após, uma cavidade é formada convertendo a mórula em blastocisto, que é compreendido pelo embrioblasto, cavidade blastocística e trofoblasto. Chegando a cavidade uterina o trofoblasto se adere ao endométrio, iniciando sua implantação. Conforme ocorre a implantação, o trofoblasto se diferencia em duas camadas, o sinciotrofoblasto, a camada externa, e o citotrofoblasto, a camada interna. O sinciotrofoblasto é uma massa celular que é altamente invasiva e proliferativa, devido a sua natureza e permite que o blastocisto invada o endométrio. Para facilitar o processo de implantação algumas células do endométrio sofrem uma morte programada, apoptose, este processo é mediado por citocinas produzidas pela mãe para limitar a invasão do trofoblasto e mediar a remodelação tecidual. Devido à natureza do sinciotrofoblasto é necessária uma regulação precisa, para garantir a integridade do endométrio (MOORE et al., 2012).

As células do sinciotrofoblasto produzem um hormônio glicoproteico, a gonadotrofina coriônica humana (hCG). Este hormônio é levado através das lacunas do sinciotrofoblasto para a corrente sanguínea materna até o corpo lúteo, onde sinaliza que ocorreu a fecundação, para que o corpo lúteo se mantenha intacto. O corpo lúteo é responsável pela continuidade da secreção de estrogênio (que teve início durante o desenvolvimento do folículo ovariano, ou desenvolvimento do ovócito) e, principalmente

progesterona, para que ocorra a manutenção da gestação e não seja desencadeada uma resposta imune materna à invasão trofoblástica. (MOORE et al., 2012).

2.2. IMUNOLOGIA GESTACIONAL

Os processos imunológicos são essenciais para uma gravidez bem sucedida (SARAFANA et al., 2007). Existem diversos fatores dentro da rede imunorregulatória que permitem ou não a progressão da gravidez. O feto apresenta 50% da herança genética materna e 50% paterna, e esta herança genética é expressa por codominância. Então facilmente o sistema imune materno reconheceria como antígeno os 50% paterno, quando expressado, como invasor e tentaria expulsá-lo, entretanto, em condições normais, mecanismos imunorregulatórios permitem a manutenção de uma gestação normal.

Algumas células e moléculas que atuam no processo imunológico da gestação são: o trofoblasto e as moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade, a ação hormonal, as Células Natural Killer (NK), os Linfócitos T e o Sistema Complemento.

2.2.1. O TROFOBlasto E AS MOLÉCULAS DO COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

A ligação imunológica materna e fetal é de extrema importância para a preservação estável e saudável da gravidez, de forma que o feto possui antígenos paternos, que são estranhos para mãe, podendo ser considerado como um enxerto semi-alogênico, que habitualmente seria rejeitado. No entanto, ocorre a expressão de algumas moléculas que interferem neste processo, favorecendo desta forma a progressão da gravidez.

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC – *Major Histocompatibility Complex*) é um agrupamento gênico que codifica moléculas, também chamadas MHC, cuja função é apresentar peptídeos antigênicos às células T, desta forma o MHC está envolvido no processo de rejeição de tecidos não próprios. Nos seres humanos, a expressão de MHC é determinado pelo conjunto gênico que recebe o nome de *Antígenos Leucocitários Humanos* (HLA – *Human Leukocyte Antigens*) (ALVES et al., 2007).

A mãe reconheceria o MHC do feto como não próprio devido à herança genética e assim, teoricamente, faria resposta imune. No entanto há um HLA diferente no MHC classe I expresso no trofoblasto. O trofoblasto, além da liberação de hCG para a

manutenção da gravidez, é responsável pela expressão de moléculas polimórficas não clássicas do MHC de Classe I, o HLA-C, o HLA-E e o HLA-G. As moléculas de HLA-G, expressadas em células trofoblásticas, são responsáveis pelo controle da atividade citotóxica mediada pelas células NK (Natural Killer).

As células NK possuem receptores de inibição e de ativação. Quando estas chegam para atacar a região materno-fetal, as moléculas de HLA-G se ligam aos receptores de inibição (conhecidos por receptores inibitórios da morte (KIRs) das células NK e agem como proteção, resultando na inibição da ativação das células NK (ALVES et al., 2007).

2.2.2. AÇÃO HORMONAL

Os sistemas endócrino e imunológico interagem durante a gestação, principalmente através da ação da progesterona (NEVES et al., 2007).

A progesterona é um hormônio feminino que age sobre o sistema imune e é importante para a manutenção da gravidez, implantação no endométrio, recrutamento de células NK na decídua, desenvolvimento da placenta e suprime a atividade de macrófagos. O sistema imunológico está ligado à progesterona através de receptores hormonais, que são encontrados em linfócitos sanguíneos, células NK circulantes e células mononucleares. (RICO-ROSILLO e VEGA-ROBLEDO, 2012). A progesterona é capaz de suprimir a ação efetora das células T, através da modulação de canais de potássio da membrana celular. A progesterona ao alcançar a circulação exerce um efeito sistêmico na supressão de células T e macrófagos, e assim suprime a resposta sistêmica a antígenos. (MICHELON et al., 2006).

2.2.3. CÉLULAS NATURAL KILLER (NK)

As células NK são um dos componentes fundamentais do sistema imunológico inato. Seu mecanismo de atuação é conhecido pela sua atividade citolítica potencializada. Estas células possuem receptores ativadores e inibitórios. As células NK uterinas, que são uma linhagem das células NK, no decurso do início da gravidez estão em especial envolvidas na construção e remodelação do tecido, e na formação de novos vasos sanguíneos. Além de interagir com células mielomonocíticas particulares que cooperam para indução de células T regulatórias (Tregs). As células NK podem, então, induzir as células treg pela intermediação de células mononucleares. (VACCA et al., 2013).

2.2.4. LINFÓCITOS T E SISTEMA COMPLEMENTO

No interior do útero, as células T podem contribuir para o ambiente imunossupressivo local, que permite a sobrevivência do feto. Segundo RICO-ROSILLO e VEGA-ROBLEDO (2012), na fase inicial da gravidez, o número de linfócitos T agregados no endométrio diminui e aumenta na decídua, conforme a gravidez avança.

As células T *helper* tipo1 (Th1) produzem interleucina (IL)-2, interferon gama ($INF\gamma$) e fator de necrose tumoral beta ($TNF\alpha$). Este tipo de resposta tem como característica a indução da imunidade celular e de aborto. As células T *helper* tipo2 (Th2) são estimuladas pela progesterona, e estas, produzem IL-3, IL-4 e IL-10, que tem características anti-inflamatórias, proporcionam a produção de citocinas que inibem a atividade citotóxica e mantém as células NK inibidas (NEVES et al., 2007). Uma importante transformação ocorre durante a gravidez. As citocinas das células Th2 tem a potencialidade de suprimir o desenvolvimento de resposta Th1. Essa regulação das células T possuem propriedades fundamentais para que ocorra a tolerância imunológica materno-fetal. As células T regulatórias sabe-se que podem auxiliar no processo de tolerância, diminuindo a possibilidade de resposta da mãe ao feto (BURT et al., 2013).

O sistema Complemento, geralmente é inativo, pois os anticorpos bloqueadores não ativam a via clássica. Entretanto quando são ativados atuam na membrana celular dos antígenos, contudo protege as células e tecidos normais, evitando a liberação de produtos de degradação, que atuam sobre as células adjacentes, causando lesão nos tecidos (SARAFANA et al., 2007).

3. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica integrativa sobre a imunologia da gestação, com ênfase na descrição dos principais mecanismos que nela atuam. Para a realização deste trabalho foram utilizados artigos pesquisados nas bases de dados eletrônicos: PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo). Foram utilizados como critérios de inclusão apenas artigos publicados entre 2005 e 2014, tipo de estudo revisão de literatura e com o texto completo disponível. Foram usados, em inglês, os descritores: imunologia gestacional, gestação e sistema imunológico e fatores imunológicos da gestação. Como demonstrado na tabela 01, quando inicialmente foi utilizado o descritor “Gestational Immunology” foram encontrados 4864 e após os critérios de inclusão a amostra foi de 42 artigos. Quando foi utilizado o descritor “Immunology of Pregnancy” foram encontrados 46785 artigos e após os critérios de inclusão o número amostral foi de 525 artigos. Com os descritores “Pregnancy and Immune System” foram utilizados, foram encontrados 21382 artigos e após os critérios de inclusão a amostra foi de 251 artigos. Após a utilização dos critérios de inclusão a amostra total foi de 1129 artigos. Por fim, para a construção do estudo buscou-se excluir os artigos que não definissem a imunologia gestacional e seus principais mecanismos de atuação, utilizando-os assim como critério de exclusão. Desta forma, dos 1129 artigos encontrados foram utilizados 09 artigos para elaboração deste trabalho.

As bases de dados utilizadas foram PUBMED e SCIELO. Como critérios de inclusão foram adotados: artigos publicados entre 2005 e 2014, tipo de estudo revisão de literatura e o texto completo disponível. O critério de exclusão utilizado foi: artigos que não definissem a imunologia gestacional e seus principais mecanismos de atuação. Os descritores utilizados foram: *Gestational Immunology*; *Immunology of Pregnancy*; *Pregnancy and Immune System*.

Descritor: <i>Gestational Immunology</i>	Descritor: <i>Immunology of Pregnancy</i>	Descritor: <i>Pregnancy and Immune System</i>
Inicialmente foram encontrados 4864 artigos. Após serem acrescentados os critérios de inclusão (publicação em inglês entre 2005 e 2014) foram encontrados 42 artigos, revisão de literatura e com o texto completo disponível nas bases de dados PUBMED e Scielo.	Inicialmente foram encontrados 46785 artigos. Após serem acrescentados os critérios de inclusão (publicação em inglês entre 2005 e 2014) foram encontrados 525 artigos, revisão de literatura e com o texto completo disponível nas bases de dados PUBMED e Scielo.	Inicialmente foram encontrados 21382. Após serem acrescentados os critérios de inclusão (publicação em inglês entre 2005 e 2014) foram encontrados 251 artigos, revisão de literatura e com o texto completo disponível nas bases de dados PUBMED e Scielo.

Tabela 01: Amostragem de artigos por descritores utilizados. Bases de dados: PUBMED e Scielo. Critério de inclusão: artigos publicados entre 2005 e 2014.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro de artigos (quadro 1) é composto por 09 artigos que descrevem características dos artigos estudados, através da descrição do autor, periódico, ano, objetivo e tipo do estudo e achados principais.

Quadro 1: Quadro de Artigos			
Autor/ periódico/ ano	Objetivo	Tipo de estudo	Achados principais
ALVES et al., Revista Brasileira de Saúde Materna, 2007.	Discutir a estrutura e função dos Antígenos Leucocitários de Humano (HLA), seus métodos e detecção, nomenclatura e os mecanismos imunopatológicos que o associam com a fisiologia da gestação e morbidades obstétricas.	Revisão de literatura.	O HLA-G é importante na tolerância imunológica materna, evitando rejeição fetal e algumas complicações obstétricas. É necessário o conhecimento sobre a influência do HLA na gravidez para melhor manejo das complicações e patologias obstétricas, favorecendo intervenções precoces e terapêutica específica, reduzindo a morbimortalidade materna e perinatal.
BURT et al., J Immunol, 2013.	Analisar a natureza telorogênica única do sistema imunológico fetal humano e examinar provas para um modelo novo de desenvolvimento imunológico fetal: a hipótese do sistema imunológico em camadas.	Revisão de literatura.	As células T regulatórias são capazes de reprimir respostas imunes contra aloantígenos maternos. A compreensão mais profunda da natureza do sistema imunológico fetal tem profundo potencial para ajudar a compreender a saúde e a doença no feto, no recém-nascido e em todas as fases da vida.
DAHER, et al., Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, 2009.	Procura abordar os principais aspectos imunológicos envolvidos na interação alergia e materno-fetal, destacando a participação da resposta celular.	Revisão de literatura.	O sucesso gestacional envolve o desencadeamento de resposta imunológica materno-fetal, com a participação de diversos mecanismos e tipos celulares, com base neste conceito busca-se investir em marcadores genéticos, para identificar a susceptibilidade a patologia obstétrica contribuindo para a definição de abordagens terapêuticas mais efetivas.
MICHELON, et al., Revista da AMRIGS, 2006.	Discutir de maneira simplificada os mecanismos envolvidos na rede imunomodulatória e na tolerância e regulação do desenvolvimento fetal e formação da placenta.	Revisão de literatura.	Mecanismos envolvendo uma intrincada rede de comunicação através de citocinas, moléculas e receptores de diferentes tipos celulares que compõe o sistema imune decidual, são responsáveis pela manutenção do microambiente e alorreconhecimento do tecido feto-placentário. Respostas imunes inadequadas podem esta envolvida com falhas no processo de implantação causando abortos espontâneos repetidos e outras patologias.
NEVES, et al., Arquivos de Medicina, 2007.	Delinear as principais modificações endócrinas e os principais fatores hormonais envolvidos na indução do estado Th2 que ocorrem durante a gravidez.	Revisão de literatura.	A tolerância imune é induzida pelo ambiente hormonal da gestação. O sistema endócrino sofre alterações significativas, de modo a proporcionar uma evolução normal da gestação.

NORRIS, et al., Discutir os papéis do hCG no controle de <i>cross-talk</i> endovascular entre trofoblasto e células endoteliais, na tolerância imunológica. Placenta, 2011.	Revisão de literatura.	O hCG pare estar envolvido em muitos aspectos da angiogênese e tolerância imunológica. Se for de fato demonstrado que o hCG desempenha um papel na pré-eclampsia, pode vir a ser um alvo útil para intervenção terapêutica.
RICO-ROSILO et al., Ginecol Obstet Mex, 2012.	Descrever os mecanismos envolvidos na regulação da resposta imunitária e da tolerância imunológica.	Revisão de literatura.
SARAFANA, et al., Acta Med Port, 2007.	Revisar as interações imunológicas celulares e moleculares, que contribuem para uma gestação bem sucedida.	Revisão de literatura.
VACCA, et al., Jornal Reproductive Immunology, 2012.	Descrever o papel das células de NK convencionais, no início das defesas contra agentes patógenos, o papel e ação das células decíduais NK e a sua origem.	Revisão de literatura.
		Diversos mecanismos subjacentes à tolerância materna do feto permitem a implantação e a gestação bem sucedida. A expressão de moléculas de HLA, o controle da atividade citolítica NK, a expressão de proteínas reguladoras do complemento, a regulação do recrutamento de leucócitos e a supressão Th1 na decídua parecem ser essenciais para a tolerância imunológica.
		É possível especular que as interações celulares no microambiente inadequado ou defeitos da DNK, que pode influenciar negativamente o sucesso da gravidez.

De acordo com MICHELON et al. (2006) Peter Medawar (1953) lançou a hipótese de que o embrião se comporta como um enxerto semi alogênico, sendo vulnerável da mesma forma a tolerância imunológica e a teorias de rejeição, no entanto, os autores defendem que apesar do embrião ter metade do material genético paterno, estranho ao sistema imunológico da mãe, o sistema imune materno, de alguma forma, reconhece o embrião e nenhuma resposta de defesa é desencadeada, diferentemente de como ocorreria se fosse um enxerto semi alogênico. Contudo SARAFANA et al. (2007) afirma que o feto pode ser considerado como um semi enxerto, visto que possui antígenos maternos e paternos, porém há indícios de que a relação imunológica entre o feto e a mãe não corrobora com o modelo de enxerto.

Tanto SARAFANA et al. (2007) e MICHELON et al. (2006), quanto DAHER e MATTAR (2009) e RICO-ROSILLO e VEGA-ROBLEDO (2012) afirmam que a tolerância imunológica na interface materno-fetal é de extrema importância para a progressão de uma gravidez com sucesso, e que essa interface materno-fetal é composta por alguns mecanismos moleculares e celulares, como a ação dos macrófagos, linfócitos, sistema complemento,

citocinas, antígenos HLA e o hormônio progesterona. Não obstante NEVES e colaboradores (2007) declaram em seu artigo que o sistema endócrino interatua com o sistema imunológico no período gestacional, ressaltando que a adeno e neuro-hipófise, as paratireoides, a tireoide e as suprarrenais são importantes na regulação hormonal para que haja uma interação imunológica e hormonal materno-fetal adequada. No entanto os autores não especificam quais hormônios são esses e como fazem essa regulação.

Sabendo-se que o hormônio gonadotrófico coriônico humano é essencial para que a gestação ocorra e seja bem sucedida, NORRIS e colaboradores (2011), discorrem que este hormônio possui funções cruciais para que isso ocorra. Dentre estas funções estão a estimulação de fatores de crescimento endotelial, bem como atuação na estimulação de expressão de interleucina-10, uma citocina anti-inflamatória, ocasionando um aumento de células NK uterinas e auxiliando a migração de células T.

Segundo DAHER e MATTAR (2009), a expressão do antígeno HLA-G é uma característica da gravidez. Em concordância MICHELON et al. (2006), ALVES et al. (2007) e SARAFANA et al. (2007) afirmam que as moléculas de HLA-G expressas pelas células do trofoblasto possuem um importante papel imunorregulatório, agindo contra a lise mediada pelas células NK, inibem o complexo receptor de células T maternas e participam da implantação e da angiogênese placentária. A não expressão das moléculas clássicas de histocompatibilidade, segundo SARAFANA et al. (2007), constitui uma justificativa para a não rejeição materno-fetal.

A progesterona é considerada por muitos atores, o hormônio da gravidez. DAHER e MATTAR (2009) e RICO-ROSILO (2012) afirmam que este hormônio é responsável por manter a gestação, sendo efetivo sobre as células endometriais durante sua diferenciação e proliferação, tornando-se células decíduais. Este hormônio é responsável também pelo recrutamento das células NK e influencia uma resposta imunoregulatória. DAHER e MATTAR (2009) reiteram ainda que a progesterona induz a produção de uma proteína chamada fator bloqueador induzido por progesterona (PIBF), que atua na mediação da função imunorregulatória, favorecendo a formação de citocinas de perfil Th2 e inibindo as de perfil Th1.

Na gestação ocorre uma supressão, tanto local quanto sistêmica, do sistema imunológico adaptativo (mediado pelos linfócitos) e uma intensificação do sistema imunológico inato (mediado por macrófagos, células NK e o sistema complemento). Conforme SARAFANA (2007) as células NK compõem de 60% a 70% dos linfócitos na

região decidual materna, e essas células tem uma diminuição significativa no final da gravidez. Para VACCA e colaboradores (2012) a composição das células NK na decídua materna representa de 50% a 90% das células linfóides e ainda segundo estes autores é necessário um mecanismo potente para que não haja uma rejeição do feto por parte do sistema imunológico materno. MICHELON e colaboradores (2006) acrescentam que a regulação das células NK depende da ativação ou inibição de seus receptores de potencial citotóxico. As interleucinas 4 (IL-4) e 7 (IL-7) estimulam os linfócitos Th2, resultando no aumento do número de receptores nas células NK. As células NK uterinas são capazes de reconhecer o HLA-G fetal, e ainda são produtoras de fatores supressores da citotoxicidade.

No útero, os linfócitos T têm duas funções conhecidas, segundo SARAFANA e colaboradores (2007), a eliminação de antígenos nocivos e a sua regulação, que é fundamental para a tolerância imunológica. Além disso, os autores declaram que apesar da supressão que existe na resposta Th1, para que a gestação evolua adequadamente, as células Th1 exercem um papel fundamental na implantação do blastocisto e no desenvolvimento da placenta. Ou seja, o excesso de resposta th1 é prejudicial, e sua supressão total também. Deve haver um equilíbrio entre th1 e th2, pois th1 também tem papel importante.

NEVES e colaboradores (2007) afirmam que as alterações decorrentes da diminuição das células Th1 em favor das células Th2 permitem que o feto seja aceito e a gravidez prossiga, no entanto, para isso é necessário um balanceamento adequado, sendo este mecanismo influenciado por hormônios, citocinas e células. Em discordância com SARAFANA e colaboradores (2007), os autores relatam que são as citocinas Th2 que favorecem a implantação do blastocisto no endométrio.

RICO-ROSILLO e VEGA-ROBLEDO (2012) apontam que as células do trofoblasto regulam o sistema complemento durante a gravidez por meio da expressão do fator de aceleração do decaimento (DAF), que atua aumentando a dissociação das C3 convertases. Isto ocorre com a expressão da proteína de membrana cofator (MCP) e a expressão do inibidor do complexo de ataque a membrana, pelo bloqueio da ligação de C9. Todas essas expressões feitas pelas células trofoblásticas são importantes na supressão do sistema complemento, para que os antígenos paternos não desencadeiem uma cascata do sistema imunológico materno, ocasionando uma perda gestacional.

5. CONCLUSÃO

Para que ocorra a progressão normal de uma gestação é necessário:

a) Que a atuação do sistema endócrino e do sistema imunológico seja integrada;

b) A expressão de citocinas regulatórias, a exemplo IL-10;

c) O controle dos componentes celulares (macrófagos, linfócitos T e células NK) ;

d) A atuação do hormônio progesterona como hormônio imunossupressor;

e) A expressão de moléculas de histocompatibilidade, em especial a HLA-G para controle da atividade citolítica da célula NK;

f) O controle da ativação do sistema complemento e ;

g) A ativação de uma resposta imunológica do tipo Th2.

Estes são mecanismos utilizados para induzir tolerância materno-fetal e garantir o sucesso da gravidez.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Crésio et al. O papel do complexo principal de histocompatibilidade na fisiologia da gravidez e na patogênese de complicações obstétricas. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 7, n. 4, outubro / dezembro 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292007000400002> Acesso em abril de 2014.

BURT, T. D. Fetal regulatory T cells and peripheral immune tolerance in utero: implications for development and disease. **Am J Reprod Immunol**, abril 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951896/pdf/nihms549389.pdf>> Acesso em abril de 2014.

DAHER, S; MATTAR, R. Gestação: um fenômeno imunológico?. Revista Brasileira de alergia e imunopatologia, v. 32, n. 2, 2009. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol322/ART%202-09%20-%20Gesta%C3%A7%C3%A3o%20um%20fen%C3%B4meno%20imunol%C3%B3gico.pdf>> Acesso em abril de 2014.

MICHELON, Tatiana et al. Imunologia da gestação. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 50, n. 2, p.145-151, abr.-jun. 2006. Disponível em: <<http://www.amrigs.com.br/revista/50-2/ae01.pdf>> Acesso em abril de 2014.

MOORE K. L., PERSAUD T. V. N. **Embriologia Clínica**. 9ª Edição. Elsevier, 2012. 540p.

NEVES, C.; MEDINA, J. L.; DELGADO, J. L. Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 21, n. 5-6, p. 175-182, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/am/v21n5-6/v21n5-6a07.pdf>> Acesso em abril de 2014.

NORRIS, W. et al. Review: hCG, preeclampsia and regulatory T cells. **Placenta** 32, Supplement B, Trophoblast Research, v. 25, January, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3061407/pdf/nihms266634.pdf>> Acesso em abril de 2014.

RICO-ROSILLO, M. G.; VEGA-ROBLEDO, G. B. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. **Ginecol Obstet Mex**, México, v. 80, n. 5, p.332-340, maio 2012. Disponível

em: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2012/gom125e.pdf>> Acesso em abril de 2014.

SADLER, T. W. LANGMAN: **Embriologia Médica**. 12ª Edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2013. 324p.

SARAFANA, Sofia et al. Aspectos da Imunologia da Gravidez. **Acta Med Port**, Lisboa, v. 20, n. 4, p. 355-358, 2007. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/865/539>> Acesso em abril de 2014.

VACCA, Paola et al. Natural killer cells in human pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 97, n. 1, p. 14-19, março 2013. Disponível em: <[http://www.jrijournal.org/article/S0165-0378\(12\)00643-2](http://www.jrijournal.org/article/S0165-0378(12)00643-2)> Acesso em abril de 2014.