

GRAVIDEZ: UM PARADOXO IMUNITÁRIO

Camila Menon Thiengo¹

Rachel Bicalho de Lima²

RESUMO

Durante a gestação observa-se um perfil imunológico atípico que se adapta a este período de maneira a desenvolver uma condição de tolerância materno-fetal para permitir o desenvolvimento e manutenção adequados do feto, tornando a gravidez um paradoxo imunitário. A implantação embrionária é um processo biológico altamente complexo, sincrônico e especializado, que envolve a participação ativa do embrião e também do endométrio. Dado isso, a sobrevivência fetal depende da interação dinâmica entre mecanismos e fatores que formam uma intrincada rede imunomodulatória. Nesta revisão, foram considerados diversos aspectos imunológicos que atuam na gravidez, além de destacar que um melhor entendimento nesse assunto influenciará em questões epidemiológicas e financeiras, pois diminuirá os casos de abortos espontâneos recorrentes, as tentativas de reprodução assistida e as rejeições a transplantes. Diante do que foi abordado neste artigo, nota-se a importância de dedicar estudos à resposta imunológica diferenciada que ocorre na gestação.

Palavras-chave: Tolerância. Imunologia. Gestação.

ABSTRACT

During pregnancy it is observed an unusual immunological profile that adapts itself to this period in order to develop a maternal-fetal tolerance condition to allow appropriate maintenance and development of the fetus, making the pregnancy an immune paradox. Embryo implantation is a highly complex biological process, synchronic and specialized, that involves the constant participation of the embryo and the endometrium. According to this, the survival of the fetus depends on the dynamic interaction between factors and mechanisms that form an intricate immuno-modulatory network. In this review, we considered several immunological aspects that work on

¹Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim. E-mail: camilamthiengo@gmail.com.

²Mestre em Saúde Coletiva pela UFF. Graduação em Farmácia pela UFF. Coordenadora e professora do curso de Biomedicina na Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim.

pregnancy, as well as emphasizing that a better understanding on this subject will influence epidemiological and financial issues, as it will reduce cases of recurrent spontaneous abortions, assisted reproduction attempts and rejections to transplants. According to what was discussed in this article, it is important to dedicate studies to the differentiated immune response that occurs during pregnancy.

Keywords: Tolerance. Immunology. Pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

Desde o princípio da gravidez o corpo feminino sofre diversas modificações. Sistemas diferentes interagem de forma complicada para que este evento seja possível. Dentre as alterações, observa-se um perfil imunológico atípico que se adapta a este período de maneira a desenvolver uma condição de tolerância materno-fetal para permitir o desenvolvimento e manutenção adequados do feto.

Em 1953, Peter Medawar levantou a hipótese de que o embrião funciona como um enxerto semi-alogênico, já que metade de seu material genético é de origem paterna e, portanto, é desconhecido pelo organismo materno. Dessa forma, torna-se suscetível aos mesmos eventos imunológicos inerentes a rejeição que ocorrem em casos de transplantes, por exemplo (VIANNA, 2009).

A sobrevivência fetal depende da interação dinâmica entre mecanismos e fatores que formam uma complexa e intrincada rede imuno-modulatória, dentre eles destacam-se a imunossupressão e controle da citotoxicidade das células *Natural Killer* e células T auxiliares, a expressão pelo embrião de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade, as citocinas produzidas pelas células maternas e pelo concepto e a influência hormonal sobre o sistema imunológico da progenitora.

O presente artigo procura abordar os principais aspectos imunológicos envolvidos na relação materno-fetal, destacando a participação da resposta celular, através da análise e caracterização dos processos fisiológicos que garantem uma gravidez de sucesso. A partir deste conhecimento, é possível formular estratégias para tratamento de doenças autoimunes e de transplantes de tecidos, o entendimento acerca do

aborto espontâneo recorrente, assim como sua prevenção e terapia, além de contribuir para maior eficácia das técnicas de fertilização *in vitro*.

2 EXPRESSÃO DE HLA PELO EMBRIÃO

O blastocisto é revestido externamente pelo trofoblasto, uma camada celular que formará a placenta embrionária (MOORE e PERSAUD, 2008). Esta estrutura constitui o aloenxerto de tecido intrauterino que funciona como a interface materno-fetal, dado que o feto em si não entra em contato direto com o tecido materno (HUNTER, 1998).

Embora o embrião contenha antígenos paternos, não se torna alvo do sistema imunológico materno. Essa imunotolerância materno-fetal se deve às características específicas da expressão de HLA pelo trofoblasto. Os HLAs (do inglês *humanleukocyteantigens*) são denominados antígenos leucocitários humanos e constituem o Complexo de Histocompatibilidade Maior (MCH) nos homens. Atuam expressando peptídeos na membrana celular para o reconhecimento pelos linfócitos T citotóxicos, auxiliando na discriminação entre o “próprio” e o “não-próprio”; além disso, afetam as atividades das células *Natural Killer (NK)* (HUNTER, 1998).

As células trofoblásticas expressam as moléculas HLA-C, HLA-E e HLA-G que são as responsáveis pela não rejeição do feto. A forte expressão do HLA-G previne a lise celular mediada pelas células *NK* através da interação entre as células do trofoblasto e os receptores inibitórios da morte (KIRs); o resultado desta ligação é a emissão de sinais pelos receptores que impedirão que as células *NK* sejam ativadas. A molécula HLA-E também colabora com o processo de inativação da lise celular (HVIID, 2006; SARAFANA *et al*, 2007).

Outras funções são atribuídas ao HLA-G colocando-o como fundamental para a preservação da tolerância materno-fetal. Além de determinar o estímulo das células *NK*, este antígeno modula os tipos de citocinas e fatores do crescimento produzidos por meio da influência na interação entre os distintos tipos celulares. Em adição, controla a apresentação de peptídeos virais para células T e interfere no processo de apoptose destas células quando ativadas (HUNT *et al*, 2005).

A não expressão das principais moléculas de histocompatibilidade clássicas como A, B, DR, DQ e DP na superfície do trofoblasto também previne a ativação dos linfócitos T e das células *NK*, uma vez que a ausência desses tipos de HLAs faz com que a célula trofoblástica não seja reconhecida pelo sistema imunológico como um organismo estranho, o que colabora para a tolerância materno-fetal (CRISA et al, 1997; SARAFANA et al, 2007).

3 CITOCINAS

Citocinas são moléculas protéicas solúveis em plasma sanguíneo cuja função é a regulação da duração e da intensidade da resposta imunológica. Podem atuar tanto nas células que as produziram, quanto nas células próximas ou à distância, sendo suas atividades moduladas por mecanismos de *feedback* positivo ou negativo controlando, dessa forma, o processo inflamatório local. Essas moléculas são produzidas pelas células *NK*, por linfócitos, por macrófagos, pelas células trofoblásticas e decíduais (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Algumas citocinas secretadas pelo endométrio e pelo blastocisto são fundamentais para o processo de implantação, como o fator estimulador de colônias (CSF-1), o fator inibidor de leucemia (LIF) e a interleucina 1 (IL-1). O CSF-1 é encarregado de intensificar a multiplicação e discriminação das células mononucleares, induzindo alterações no útero equivalentes a um processo inflamatório promovendo aumento da eficácia na apresentação de antígenos paternos. O LIF é primordial para a fixação do blastocisto, haja vista que regula a evolução do mesmo e tem a IL-1 como sua eficiente indutora (SOUZA et al, 1997; SOARES, 2014).

Na interface materno-fetal as citocinas podem atuar de diferentes formas. A interleucina2 (IL-2), o interferon gama (INF γ) e o fator de necrose tumoral beta (TNF β), que têm função pró-inflamatória e são produzidas pelos linfócitos T *helper* tipo 1 (Th1), agem induzindo a imunidade celular e o abortamento. Por outro lado, as interleucinas IL-3, IL-4 e IL-10, produzidas pelos linfócitos T *helper* tipo 2 (Th2), inibem as células *NK* presentes na decídua (camada funcional do endométrio durante a gestação), estimulam a síntese de anticorpos bloqueadores da atividade citotóxica, além de apresentarem função anti-inflamatória (GIL MOR, 2006). Ademais, a IL-10

impede que as células apresentadoras de antígeno (APCs) e os macrófagos sejam ativados (DAHER; MATTAR, 2009).

O fator de transformação e crescimento (TGF- β), produzido pelo embrião e pela decídua, é outra citocina importante para a manutenção da imunotolerância ao conceito, visto que favorece a adesão das células trofoblásticas à matriz extracelular, influenciando a implantação e a formação placentária e fetal (DAHER; MATTAR, 2009).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sintetizado por macrófagos, é uma citocina essencial para a introdução do embrião no útero. O TNF- α colabora com este processo por meio da indução da síntese de IL-1 e da produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), que regula a permeabilidade placentária e a angiogênese (VIANNA, 2009).

O fator transformador de crescimento beta 1 (TGF- β 1, do inglês *transforming growth factor beta 1*) é uma citocina imunossupressora responsável pelo desenvolvimento do trofoblasto, pela síntese das IL-6 e IL-8, pela estimulação da multiplicação de linfócitos Th2 e pela inibição da proliferação das células T e B, da atividade citotóxica das células NK e T, além de ter um papel relevante na proteção contra autoimunidade. O TGF- β 1 é produzido por linfócitos e macrófagos (WATANABE *et al*, 2014).

As células trofoblásticas também produzem citocinas como as interleucinas IL-4 e IL-7 que inibem, por meio de um *feedback* negativo, as citocinas pró-inflamatórias sintetizadas pelos linfócitos Th1, além de estimular os linfócitos Th2 e o aumento do número de receptores inibitórios (KIR) das células NK decíduais. Dessa forma, para a manutenção da gestação normal, é necessário que haja predomínio das interleucinas IL-3, IL-4, IL-7 e IL-10 e a supressão da IL-2, INF γ e TNF β , caso contrário a gravidez será interrompida (MICHELON *et al*, 2006).

Quadro 1 – Principais citocinas envolvidas na tolerância materno-fetal e suas funções.

Citocinas	Função
-----------	--------

IL-2 INF γ TNF β	Pró-inflamatórias, induzem imunidade celular e abortamento.
IL-3 IL-4	Anti-inflamatórias, inibem células <i>NK</i> decíduais e estimulam a produção de anticorpos bloqueadores da atividade citotóxica.
IL-10	Anti-inflamatória, impede a ativação das células apresentadoras de antígeno.
TNF-α	Induz a síntese de IL-1 e da produção de VEGF.
IL-1	Indutora de LIF.
IL-4 IL-7	Inibem as citocinas pró-inflamatórias Th1, estimulam os linfócitos Th2 e o aumento do número de KIR das células <i>NK</i> decíduais.
LIF	Regula a proliferação e diferenciação do blastocisto.
CSF-1	Intensifica a proliferação e diferenciação das células mononucleares aumentando a capacidade de apresentação de antígenos paternos.
TGF-β 1	Crescimento e diferenciação do trofoblasto, síntese das IL-6 e IL-8, promoção da diferenciação Th2, inibição de células T, B e <i>NK</i> e proteção da autoimunidade.

Fonte: Adaptado de Souza (1997), Gil Mor (2006), Michelon (2006), Abbas, Lichtman; Pillai (2008), Daher e Mattar (2009), Vianna (2009), Soares (2014) e Watanabe (2014).

4 LINFÓCITOS T AUXILIADORES

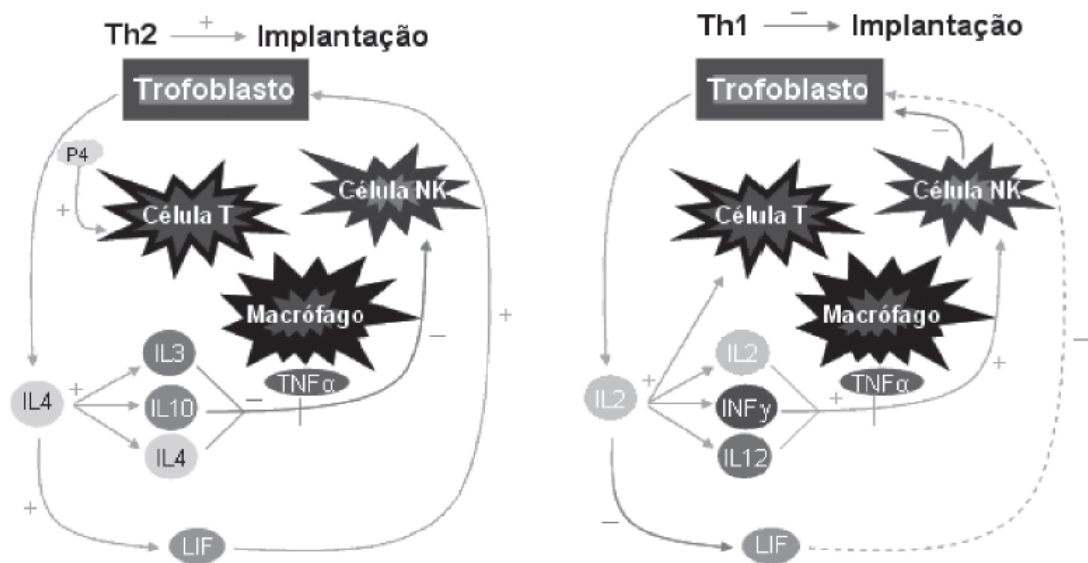
Os linfócitos T auxiliares ou linfócitos T *helper* são divididos em várias subpopulações, dentre elas Th1 e Th2. As células da linhagem Th1 produzem citocinas com perfis deletérios e capazes de induzir a inflamação, favorecendo durante a gravidez a ocorrência de necrose placentária prejudicando o crescimento fetal. A subpopulação Th2, no entanto, favorece a manutenção da gestação protegendo o conceito, já que suas citocinas estimulam a multiplicação das células trofoblásticas e placentárias e suspendem a formação de citocinas pelas células Th1 (DAHER; MATTAR, 2009).

Em pacientes com pré-eclâmpsia, quadro de hipertensão associado à proteinúria e edema generalizado após 20 semanas de gestação e um dos principais responsáveis pela morbidade e mortalidade maternas, perinatais e neonatais, há redução dos níveis de cortisol e um desequilíbrio no balanço Th1/Th2, no qual predomina a resposta Th1

e as citocinas características dessa via. Essas alterações podem gerar resposta inflamatória exacerbada e placentação inadequada. Dessa forma, pode-se considerar que a pré-eclâmpsia tem um fator causal imune (SAITO e SAKAI, 2003; ZUBAIB, 2012). Embora estas células se regulem mutuamente, existem fatores que influenciam na atividade de cada uma delas, como, por exemplo, a IL-10 que inibe a diferenciação e ativação dos linfócitos Th1. O INF γ , por outro lado, é capaz de impedir o desenvolvimento das células Th2 (VIANNA, 2009).

As subpopulações de linfócitos T *helper* também são controladas por ação hormonal. A progesterona, hormônio corticoide oriundo das células do corpo lúteo, promove preferencialmente a ativação dos linfócitos Th2 e estimula a produção de suas citocinas anti-inflamatórias (DAHER e MATTAR, 2009). Essa regulação do balanço Th1/Th2 é mediada pelo PIBF (*progesterone-induced blocking factor*), sintetizado pelas células T sob a influência da progesterona. Além disso, este fator tem a propriedade de controlar a expressão de perforinas (proteínas envolvidas na formação de poros nas membranas celulares) pelas células NK (NEVES *et al*, 2007). O estrogênio é outro hormônio capaz de regular as subpopulações de linfócitos T *helper*. Age em conjunto com a prostaglandina 2 (PGE2) e a IL-10 na inibição da IL-12, principal citocina indutora de célula Th1 (SOARES, 2014).

Figura 1 – Ação das citocinas nas células e sua influência na implantação do trofoblasto.



As citocinas produzidas pelos linfócitos Th2 favorecem a fixação do trofoblasto e seu crescimento principalmente por inibirem a síntese de TNF- α pelos macrófagos e a citotoxicidade das células NK. Os linfócitos Th1, por outro lado, prejudicam o desenvolvimento do trofoblasto e impedem a gestação. As citocinas Th1, principalmente a IL-2, estimulam a ativação das células NK e a síntese de TNF- α pelos macrófagos. O LIF (fator inibidor de leucemia) é controlado positiva ou negativamente pelas IL-4 e IL-2, respectivamente.

Fonte: NEVES *et al* (2007).

5 CÉLULAS NATURAL KILLER

As células *Natural Killer* ou células *NK* são responsáveis por reconhecer e provocar lise de células infectadas, secretar citocinas inflamatórias e ativar macrófagos para destruírem microrganismos fagocitados (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Este tipo celular está diretamente relacionado com abortamentos espontâneos de repetição nos quais se apresentam elevados no sangue periférico e na decídua dos pacientes (MICHELON *et al*, 2006).

Embora seja a população de linfócitos predominante no endométrio, para que o desfecho da gravidez seja bem sucedido é importante que a citotoxicidade das células *NK* seja regulada. Isso depende da ativação de seus receptores de ativação (KAR – *KillerActivatingReceptors*) e de inibição (KIR – *KillerInhibitoryReceptors*). Através de estímulos das IL-4 e IL-7, produzidas pelo trofoblasto, o número de linfócitos Th2 e de receptores inibidores das células *NK* deciduais aumentam o que mantém as células *NK* inativadas. Todavia, as citocinas Th1 induzem a ativação destas células citotóxicas e desencadeiam um processo inflamatório (RAI *et al*, 2005).

Sob a ação da progesterona ocorre uma queda do número de células *NK* periféricas, estas células migram para o endométrio onde haverá produção de prolactina e de IL-15 com o objetivo de controlar a população de células *NK* locais. Ademais, a prolactina e IL-15 contribuem de outras maneiras para a imuno-modulação materno-fetal, visto que agem na diferenciação e produção de citocinas, bem como de alguns agentes importantes para a prosperidade do trofoblasto e da placenta (NEVES *et al*, 2007).

6 INFLUÊNCIA HORMONAL

Além de controlarem toda mudança fisiológica do organismo durante a gravidez, os hormônios também influenciam no sistema imunológico materno, uma vez que a imunossupressão adequada do útero garante a sobrevivência do embrião. Essas alterações imuno-endócrinas são mediadas principalmente pela progesterona e gonadotrofina coriônica humana (hCG) (NEVES *et al*, 2007).

A progesterona impede a rejeição do feto por meio da indução de resposta Th2 no organismo, que favorece o aumento de citocinas Th2 circulantes promovendo a diminuição do número de células *NK*. O estrogênio e a hCG, conjuntamente, intensificam o modelo de resposta Th2 e de suas citocinas. O controle da citotoxicidade das células *NK* também é feito pela prolactina e pela IL-15, que por sua vez, são induzidas pela progesterona. Outros fatores como o VEGF e fator bloqueador induzido pela progesterona (PIBF), presentes no endométrio, têm suas produções estimuladas por esse hormônio (WATANABE *et al*, 2014).

O VEGF é um importante fator envolvido no processo de angiogênese e atua de forma direta nos receptores VEGFR-1 e VEGFR-2, expressos predominantemente no endotélio vascular. A interação do VEGF com seus receptores causa influxo de cálcio citoplasmático, esse aumento da permeabilidade celular das vênulas permite que proteínas plasmáticas extravasem para o espaço extravascular, levando à coagulação do fibrinogênio e deposição de gel de fibrina que funcionarão como matriz provisória para o crescimento de novos vasos sanguíneos. Dessa forma, o VEGF é um elemento fundamental para garantir a implantação, oxigenação e nutrição adequadas para o feto (FERRARA, 2004).

Os linfócitos são estimulados pela progesterona a produzir PIBF, fator que inibe a exocitose de perforina e diminui a citotoxicidade dos linfócitos decíduais. No entanto, essa redução pode ser revertida por anticorpos anti-PIBF e as baixas concentrações desse fator bloqueador estão relacionadas com pré-eclampsia. Esses achados sugerem que PIBF é importante na regulação da atividade citolítica dos linfócitos decíduais na interface materno-fetal (RODRIGUES, 2011).

Os glicocorticoides, como o cortisol, atuam no sistema imune como anti-inflamatórios e imunossupressores. Influenciam negativamente a multiplicação das células *NK*, colaboram com o desenvolvimento do trofoblasto por meio do aumento da produção de progesterona e HCG. Além disso, acontece o acúmulo do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que favorece a liberação de cortisol, a redução do número de linfócitos no útero, invasão do trofoblasto no endométrio e aumento do fornecimento de aminoácidos para o feto (PEREIRA *et al*, 2005).

O hormônio melatonina, quando produzido pela glândula pineal, exerce efeito anti-inflamatório por interferir na migração celular através da inibição do rolamento e adesão de células imunocompetentes (SALUSTIANO, 2014). As membranas fetais, sob influência da oxitocina, progesterona e hidrocortisona, liberam TGF- β 1 e TNF- α que induzem a produção de citocinas importantes para a evolução da gestação (WATANABE *et al*, 2014).

O sinciotrofoblasto, camada de células embrionárias sinciciais originadas do trofoblasto e que auxilia na implantação no endométrio, sintetiza a HGC que é liberada na circulação fetal e materna. Este hormônio tem a função de manter o corpo lúteo para garantir a produção de progesterona até que esta comece a ser produzida pela placenta. Ademais, a HCG tem um papel pertinente no desenvolvimento fetal, visto que regula a produção de testosterona pelas células de Leydig Fetais (MOLINA, 2014). A ineficaz diferenciação das células de Leydig Fetais resulta na deficiência da síntese e secreção de testosterona na vida intra-uterina, provocando ausência ou incompleta virilização da genitália externa de indivíduos masculinos (LATRONICO *et al*, 2005).

7 ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE (AER)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o aborto é definido como a expulsão do concepto com peso inferior a 500 g, com cerca de 20-22 semanas completas de gestação, e pode ser classificado em provocado ou espontâneo (CAETANO *et al*, 2012; CARVALHIDO, 2014).

Atualmente, o aborto é considerado um problema de saúde pública e é um tema de destaque nas discussões a respeito da saúde da mulher, além de ser uma das causas de mortalidade materna, representando cerca de 3,6% do total de óbitos maternos no Brasil em 2015, como pode ser observado na tabela 1 (BRASIL, 2000).

Tabela 1 – Número de óbitos maternos no ano de 2015.

Região	Óbitos maternos totais	Óbitos maternos com causa obstétrica direta - aborto
Brasil	1178	43
Espírito Santo	27	1
Cachoeiro de Itapemirim	2	1

Fonte: Adaptado de BRASIL (2015).

É considerado aborto espontâneo recorrente (AER) duas ou mais perdas consecutivas em idades gestacionais inferiores a 20-24 semanas (SILVA, 2007). Estimativas feitas em 2013 pelo IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, demonstraram que 7.621 mulheres de 18 a 49 anos de idade já tiveram algum aborto espontâneo no Brasil, destes 2.853 ocorreram na região Sudeste e 144 no Estado do Espírito Santo (IBGE, 2013).

Esse distúrbio pode ter diversas etiologias, desde fatores anatômicos, imunológicos, genéticos, endócrinos à agentes ambientais, como infecções, álcool e fumo. No entanto, a maioria dos casos é classificada como idiopática por não ser completamente esclarecida. Além disso, a idade materna e o número de abortamentos anteriores diminuem as chances de sucesso da próxima gravidez (SILVA *et al*, 2007).

Nos últimos anos, estudos têm reconhecido a importância dos fatores imunológicos na ocorrência de abortos espontâneos de repetição. Esse interesse foi devido,

principalmente, pela relação estabelecida entre o anticorpo antifosfolípide e casos de AER (CAETANO *et al*, 2012).

Um estudo de caso-controle foi feito com 250 mulheres, grávidas e não grávidas, com idades entre 17 e 40 anos, atendidas na Maternidade Climério de Oliveira, em Salvador, BA, Brasil, no período de março de 2003 à junho de 2004. Por meio deste, os autores demonstraram a presença de anticorpos antifosfolípidos, mais particularmente os anticardiolipina, em 18% das mulheres com antecedentes de perdas gestacionais sem causa aparente, representando um fator de risco para tal condição (COSTA *et al*, 2005).

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF), ou síndrome de Hughes, consiste em uma doença crônica auto-imune caracterizada por trombose, perda gestacional e presença de auto-anticorpos da família dos antifosfolípidos, como anticorpos anticardiolipina (ACA), anti- β 2-glicoproteína 1, anti-protrombina e anticoagulante lúpico (AL), que se voltam contra fosfolípidos ou complexos de proteínas plasmáticas ligados a fosfolípidos (COMISSÃO DE VASCULOPATIAS, 2011).

Os efeitos da SAF sobre a gestação geralmente culminam na perda fetal, uma vez que os anticorpos anticardiolipina inibem a secreção de gonadotrofina coriônica humana prejudicando o desenvolvimento embrionário, pois este hormônio é responsável por manter o corpo lúteo de modo que as taxas de progesterona e estrogênio não diminuam e, assim, não ocorre a menstruação e nem uma nova ovulação. Ademais, atua na promoção de imunossupressão à mulher para que não rejeite o concepto e também estimula a produção de testosterona pelo testículo fetal, fato importante para a diferenciação sexual do feto do sexo masculino (LOUZADA *et al*, 1998; BERNE e LEVY, 2009).

Outra maneira pela qual esta síndrome prejudica a gravidez é por meio da interferência em um anticoagulante natural, a proteína placentária anticoagulante (PAP), que se liga com alta afinidade a fosfolípidos aniônicos. O anticorpo antifosfolípide inibe de forma competitiva a PAP, portanto, altos títulos desse anticorpo, principalmente o anticorpo anticardiolipina, podem resultar em trombose

placentária com vasculopatia decidual e, conseqüente infarto placentário e perda fetal (LOUZADA *et al*, 1998).

Além do fator autoimune, os AER podem ser causados por aloimunidade, que se refere às diferenças imunológicas entre indivíduos da mesma espécie e seus mecanismos impedem que as mães desenvolvam as respostas imunes essenciais para a vitalidade do embrião e o sucesso da gestação, como o decréscimo no número de células supressoras na decídua e aumento do número de células *NK*. Essas células agredem o feto instalado, o que promove aumento da incidência de abortos espontâneos e piora o prognóstico gestacional (OBER *et al*, 1999).

Uma proposta terapêutica para esses casos tem se mostrado promissora. Consiste na imunização da mulher através de injeção intradérmica de linfócitos do parceiro com o objetivo de suprimir a atividade das células *NK*, permitindo a evolução do concepto (CAETANO *et al*, 2012).

8 IMUNOLOGIA E FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

Quando as tentativas de engravidar naturalmente resultam em abortos espontâneos, o casal geralmente recorre à reprodução assistida, porém essas técnicas podem falhar por causa dos mesmos fatores responsáveis pelos abortos, como a SAF, altos níveis de células *NK*, fatores nucleares (FAN) e sobreposição da resposta Th1. A fertilização *in vitro* (FIV) consiste na união do oócito e do espermatozóide, já previamente retirados de seus doadores, em um meio de cultura artificial localizado em vidro especial. É indicada quando a mulher ou o homem sofrem de infertilidade e quando outras técnicas mais simples, como a Inseminação Artificial, já não resolvem (FRAZÃO, 2000).

O insucesso da FIV quando provocado por SAF, células *NK* e resposta Th1 segue o mesmo raciocínio de quando ocorrem em uma gravidez natural. Esses fatores impedem a implantação do trofoblasto ou promovem ataque ao embrião quando este consegue fazer a nidação (CAMBIAGHI, 2013).

FAN é um conjunto de auto-anticorpos contra várias estruturas celulares, como nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico. Embora tenham sido feitas recomendações alternativas, o termo FAN é ainda o mais empregado. Sua pesquisa é indicada para investigação de diferentes doenças autoimunes (ANDRADE, 2009). É um exame importante que deverá ser feito quando há a intenção de engravidar, pois esses auto-anticorpos interferem na implantação e no desenvolvimento placentário, já que podem ter uma reação cruzada com as células do embrião e, assim, prejudicam a evolução da gestação (PINHEIRO, 2016).

Embora tenham ocorrido vários avanços no campo da FIV, existem lapsos de conhecimento nessa área que impedem o seu desenvolvimento, a prova disso é a pouca melhoria nas taxas de implantação do embrião. Uma das causas dessas falhas está na resposta imunológica anormal que pode prejudicar, como abordado acima, desde a nidação do blastocisto até a formação da placenta, impossibilitando o progresso da gestação. Desse modo, torna-se evidente a importância de novas pesquisas sobre o mecanismo de tolerância imuno-modulatória que ocorre na gravidez natural para reproduzi-la na reprodução assistida (SOUZA *et al*, 1997).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para que a gravidez seja possível, é necessário que o organismo materno sofra várias alterações caracterizadas principalmente pela indução de mecanismos imun-endócrinos imprescindíveis na manutenção da gestação. Caso isso não ocorra, a nidação pode não acontecer ou o feto pode ser atacado, resultando em aborto espontâneo que pode se repetir.

Embora ainda precise de mais estudos na área para entender completamente como ocorre a imunossupressão que possibilita a tolerância materno-fetal, sabe-se que uma gestação de sucesso é dependente da resposta dos linfócitos Th2, da expressão e reconhecimento de determinados HLAs presentes na superfície do embrião, da influência hormonal na modulação imunológica e da inibição das células NK.

Compreender como ocorre a imunologia na gestação fisiológica ajudará a elucidar questões a respeito dos abortos espontâneos recorrentes, tornando conhecidas as

suas causas e facilitando a prevenção e tratamento. Possibilitaria criar soluções para reduzir a rejeição aos órgãos transplantados, já que, pode-se dizer que o embrião funciona como um enxerto semi-alogênico; dessa forma o mecanismo pelo qual o organismo progenitor tolera o feto se assemelha com a tolerância aos órgãos transplantados e, assim, poderia ser reproduzido nesse tipo de procedimento cirúrgico. Outra vantagem desses estudos seria aumentar o êxito da FIV, pois permitiria simular, nas técnicas de reprodução assistida, todas as alterações que ocorrem durante uma gravidez natural, adaptando o corpo materno de maneira artificial para chegar o mais próximo do que ocorre naturalmente.

O biomédico é um profissional importante para o esclarecimento dessas questões uma vez que realiza a análise laboratorial de materiais biológicos da gestante, além de atuar no campo da pesquisa buscando a solução para essas incógnitas, baseando-se na literatura, resultados de exames, análise e comparação de sua amostragem e, por fim, formular uma teoria e tentar prova-la na prática.

É importante dar atenção a essa área, visto que se estima um aumento no número de casais inférteis ao longo dos anos. Tornar as técnicas de reprodução assistida mais eficazes aliviaria o estresse emocional sofrido pelo casal quando há dificuldade em engravidar e reduziria suas despesas financeiras.

10 REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 552 p.

ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. O fator antinúcleo para além do bem e do mal. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 3, p. 0-0, 2009.

BERNE, R. B; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus: Painel de Monitoramento da Mortalidade Materna; 2015. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/dashboard/mortalidade/materna.show.mtw>>. Acesso em: 18 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Urgências e emergências maternas. Guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. Brasília (DF); 2000.

CAETANO, Marcos Roberto et al. Fatores associados ao aborto espontâneo recorrente. **Revista de Ciências Médicas**, v. 15, n. 1, 2012.

CAMBIAGHI, Arnaldo Schizzi. Por que os tratamentos de Fertilização in vitro podem falhar?; 2013. Disponível em: <<http://www.ipgo.com.br/por-que-a-fertilizacao-in-vitro-pode-falhar/>>. Acesso em: 25 jun. 2016.

CARVALHIDO, Joana Alexandrina Esteves. **Aborto recorrente**: novas abordagens. 2014. 30 f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

COMISSÃO DE VASCULOPATIAS. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF): Cartilha para pacientes; 2011. Disponível em: <<http://www.reumatologia.com.br/PDFs/Cartilha%20saf.pdf>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

COSTA, O. L. N.; BRANDÃO, C; SILVA, M. M. R; PIMENTEL, K. S; SANTIAGO, M. B. Anticorpos Antifosfolípides em Mulheres com Antecedentes de Perdas Gestacionais: Estudo Caso-Controle. **Rev Bras Reumatol**, v. 45, n. 3, p. 119-23, mai./jun., 2005.

CRISA, Laura et al. Identification of a thymic epithelial cell subset sharing expression of the class Ib HLA-G molecule with fetal trophoblasts. **The Journal of experimental medicine**, v. 186, n. 2, p. 289-298, 1997.

DAHER, Sílvia; MATTAR, Rosiane. Gestação: um fen meno imunológico. **Rev. Bras. Alerg. Immunopatol**, v. 32, p. 63-67, 2009.

FERRARA, Napoleone. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. **Endocrinereviews**, v. 25, n. 4, p. 581-611, 2004.

FRAZÃO, Alexandre Gonçalves. A fertilizao in vitro: uma nova problemática jurídica. **Jus Navigandi**, Teresina, ano 4, n. 42, jun. 2000. Disponível em: <<http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=1850>>. Acesso em: 25 jun. 2016.

GIL MOR, M. D. **Immunology of Pregnancy**. New York: Springer, 2006. 323p.

HUNT, Joan S. et al. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. **The FASEB Journal**, v. 19, n. 7, p. 681-693, 2005.

HUTTER, Heinz et al. HLA expression at the maternal-fetal interface. **Journal of Immunology Research**, v. 6, n. 3-4, p. 197-204, 1998.

HVIID, Thomas Vauvert F. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. **Humanreproductionupdate**, v. 12, n. 3, p. 209-232, 2006.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde. 2013. Disponível em:

<<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/protabl.asp?c=5520&z=p&o=24&i=P>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

LATRONICO, Ana Claudia et al. Hipoplasia das células de Leydig. **Arq. bras.endocrinol. metab**, v. 49, n. 1, p. 83-86, 2005.

LOUZADA JR. P *et al.* Síndrome do anticorpo antifosfolípide. **Medicina, Ribeirão Preto**, **31**: 305-315, abr./jun.1998.

MICHELON, Tatiana et al. Imunologia da gestação. **Rev. AMRIGS**, v. 50, n. 2, p. 145-151, 2006.

MOLINA, Patrícia E. **Fisiologia endócrina**. 4. ed. São Paulo: AMGH, 2014.

MOORE, K. L., PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 552 p.

NEVES, Celestino; MEDINA, José Luís; DELGADO, José Luís. Alterações endócrinas e imuno-modulação na gravidez. **Arquivos de Medicina**, v. 21, n. 5/6, p. 175-82, 2007.

OBER, Carolee *et al.* Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. **The Lancet**, v. 354, n. 9176, p. 365-369, 1999.

PEREIRA, Alessandra Cardoso et al. Imunidade na gestação normal e na paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES). **RevBrasReumatol**, v. 45, n. 3, p. 134-40, 2005.

PINHEIRO, Pedro. Exame FAN (Fator Antinuclear). **MD. Saúde**; 2016. Disponível em: <<http://www.mdsaude.com/2009/05/o-que-e-o-fan-fator-antinuclear.html>>. Acesso em: 25 jun. 2016.

RAI, Raj; SACKS, Gavin; TREW, Geoffrey. Natural killer cells and reproductive failure—theory, practice and prejudice. **HumanReproduction**, v. 20, n. 5, p. 1123-1126, 2005.

RODRIGUES, Kamila Leite. **Avaliação morfológica, citoquímica e estereológica do útero de camundongos prenhes após estresse induzido por exercício físico extenuante**. 2011. 86 f. Tese (Mestrado em Ciências Fisiológicas). Universidade Federal de Alfenas, Alfenas. 2011.

SAITO, Shigeru; SAKAI, Masatoshi. Th1/Th2 balance in preeclampsia. **Journal of reproductive immunology**, v.59, n. 2, p. 161-173, 2003.

SALUSTIANO, Eugênia Maria Assunção. **Perfil sérico de melatonina, citocinas e cortisol em gestantes com pré-eclâmpsia**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2014.

SARAFANA, Sofia et al. Aspectos da imunologia da gravidez. **Revista de Exemplo**, v. 20, n. 4, p. 355-8, 2007.

SILVA, Ana Elizabete et al. Casais com abortamento espontâneo recorrente: participação das translocações cromossômicas. **ArqCiênc Saúde**, v. 14, n. 4, p. 211-5, 2007.

SOARES, Nuno Miguel Silva. **Gravidez e o Sistema Imunitário**. 2014. 41 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto. 2014.

SOUZA, Sulani S.; VOLTARELLI, Júlio C.; FERRIANI, Rui A. I. Imunologia da Reprodução Humana. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 30, n. 2, p. 277-288, 1997.

VIANNA, Priscila. **Imunorregulação da gestação: rumo ao sucesso**. 2009. 188 f. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2009.

WATANABE, Maria Angelica Ehara et al. Gestação: Um desafio imunológico. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 35, n. 2, p. 147-162, 2014.

ZUBAIB, M. **Doença hipertensiva específica da gravidez**. In: Zugaib M, editor. *Zugaibobstetricia*. 2 ed. Barueri: Manole, 2012. cap 34, p. 634-662.