

 <p>Journal of Applied Pharmaceutical Sciences</p> <p>japhac.wix.com/japhac ISSN 2358-3495</p>	<p>Submitted: 25-12-17 Corrected Version: 17-01-18 Accepted: 22-01-18</p>
--	---

Artigo Original/Original Article

Aspectos Imunológicos essenciais na Gestação Regular

Carla Fiuza^{1*}, Paloma Benigno Morais²

1 - Médica pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Residência em Pediatria pelo Hospital São Francisco, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos, Teófilo Otoni, MG. 2 - Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Vale do Rio Doce, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos, Teófilo Otoni, MG.

*Autor correspondente: carlafiuza65@gmail.com

Resumo: Do ponto de vista imunológico, a gestação somente é possível porque uma intrincada rede imunoregulatória é disparada com o objetivo único de desenvolver um estado de tolerância materno-fetal e permitir a implantação e manutenção do conceito até que haja condições de sobrevivência fora da cavidade uterina. O estudo dos mecanismos biológicos da gravidez contribui para aumentar os conhecimentos sobre tolerância imunológica sendo que diversos trabalhos demonstram a importância de aspectos imunes na gestação, fase esta que vai desde a implantação do embrião no útero materno e seu desenvolvimento até o final da gravidez. A forma como o sistema imunitário é modulado e o estudo dos sistemas de reconhecimento materno, inatos e adaptativos, que ocorrem durante a gravidez, permite compreender a sobrevivência do feto. Assim, faz-se necessário uma revisão abrangente do que há de mais atual na literatura visando discutir alguns dos mecanismos imunomoduladores presentes na interação materno-fetal, tais como a influência hormonal sobre o sistema imune materno, o reconhecimento das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade paterno que são expressas pelo embrião, as diversas citocinas liberadas no meio, o controle da ação direta das células NK uterinas e atividade das células T regulatórias. **Palavras-chaves:** Gestação, interação materno fetal e imunomodulação.

Abstract: From an immunological point of view, gestation is only possible because an intricate immunoregulatory network is triggered with the only purpose of developing a state of maternal-fetal tolerance and allowing the embryo's implantation and maintenance until there are survival conditions outside the uterine cavity. The study of the biological mechanisms of pregnancy contributes to increase knowledge about immunological tolerance, when several studies demonstrate the importance of immunological aspects in pregnancy, period that covers since the implantation of the embryo in the mother's womb and its development until the end of the pregnancy. The way that the immune system is modulated and the study of the maternal recognition, innate and adaptive, that occur during pregnancy, allows the comprehension of the fetus survival. Thus, an embracing review of what is most current in literature is necessary to discuss some of the immunomodulatory mechanisms present in the maternal-fetal interaction, such as a hormonal influence on the maternal immune system, recognition of the Principal Histocompatibility Complex molecules that are expressed by the embryo, such as various cytokines released in the environment, control of the direct action of the uterine Natural Killer cells and T regulatory cells activity. **Keywords:** Gestation, maternal fetal interaction and immunomodulation.

INTRODUÇÃO

A função essencial do sistema imunológico é a defesa contra a infecção. Animais inferiores possuem os chamados mecanismos imunológicos inatos ou inespecíficos, tais como a fagocitose de bactérias por células especializadas. Por outro lado, os animais superiores desenvolveram uma resposta imunológica adaptativa ou adquirida, que lhes proporciona uma reação flexível, específica e mais eficaz contra as diferentes infecções [1].

O sistema imunológico é, hoje, reconhecido como de importância vital para o desencadeamento e controle de vários processos fisiológicos e patológicos. Ele apresenta uma íntima inter-relação com os sistemas nervoso e endócrino, havendo, entre eles, vários receptores e ligantes em comum. Assim, substâncias características de cada um destes sistemas, como citocinas, neuropeptídeos, neurotransmissores e hormônios, podem ser sintetizadas por todos estes sistemas e modificar determinadas funções e atividades representativas de cada um deles [2].

A imunologia da reprodução é um assunto atualmente muito estudado e pretende decifrar quais os mecanismos imunitários que permitem a gravidez com êxito, uma vez que, do ponto de vista genético, mãe e feto não são idênticos, e, este último, irá exibir aloantígenos, que irão despoletar uma resposta imune materna [3].

No sistema reprodutor humano, ele tem participação desde a deposição do espermatozoide, passando pela interação entre endométrio e blastocisto, implantação, manutenção da gestação, até o nascimento do feto. Modificações na produção de substâncias próprias deste sistema, de forma direta ou indireta, podem acarretar alterações no processo reprodutivo e, clinicamente, podem manifestar-se como um amplo espectro de patologias, como aborto recorrente, endometriose e/ou infertilidade. Apesar da reconhecida

importância do sistema imunológico na reprodução humana, ainda existem grandes lacunas de conhecimento que necessitam de ser preenchidas [4].

Segundo Mayonda [5] a função principal do sistema imunitário é de defender o organismo contra invasões bacterianas, virais e outros agentes patogênicos. Agentes patogênicos e células anormais ou tumorais são considerados agentes estranhos ou “non-self”, com antígenos não reconhecidos como próprios, cuja função fundamental do sistema imunológico é reconhecer e eliminar. Este mecanismo levanta um grande enigma no que respeita à gravidez humana: o feto é essencialmente “non-self” porque parte da sua informação genética provém do pai, no entanto, não é reconhecido como sendo anômalo, mas sim recebido e “protegido” durante 9 meses.

Como a imunologia da gestação envolve vários aspectos, tanto moleculares como celulares, os objetivos do presente artigo são:

- Discutir alguns dos mecanismos imunomoduladores presentes na interação materno-fetal;
- Apresentar a influência hormonal sobre o sistema imune materno;
- Reconhecer as moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade paterno (HLA-G) que são expressas pelo embrião e as diversas citocinas liberadas no meio;
- Perceber o controle da ação direta das células Natural Killer uterinas e atividade das células T regulatórias.

Processo Gestacional

O ciclo ovulatório, ou ciclo menstrual, tem duração média de 28 dias e é coordenado por diversos hormônios como o GnRH; hormônios sexuais liberados pela hipófise (FSH e LH) após a estimulação do GnRH; além de hormônios produzidos pelo ovário em resposta ao estímulo do LH e FSH (estrogênio e progesterona). Caso ocorra a fecundação, o corpo lúteo não se degenera mantendo as concentrações hormonais. Dessa forma o útero não exhibe descamação, permitindo a implantação do óvulo e a sua permanência. À medida que ocorre a proliferação celular embrionária, começa a ser produzido HCG. Este hormônio tem várias funções durante a gravidez, dentre elas a de evitar a involução do corpo lúteo e consequente diminuição das concentrações de estrogênio e progesterona. Outra função importante do HCG é a promoção do crescimento uterino, em cerca de duas vezes [6].

Após o coito, a distribuição dos leucócitos mononucleares no interior do epitélio cervical se altera, o que sugere uma adaptação imune ao fluido seminal; este, através de alguns dos seus componentes com a citocina TGF- β (Fator de Necrose Tumoral β)¹ e prostaglandina E é capaz de promover a imunossupressão da mucosa reprodutora feminina [7].

A gravidez é o processo de desenvolvimento e crescimento de um ou mais embriões dentro do útero materno. Para que este processo ocorra de maneira adequada e o feto seja mantido durante todo o período de formação no organismo materno, é necessário que ocorra um equilíbrio hormonal e imunológico. O início do desenvolvimento fetal é caracterizado pela intensa proliferação celular (embrião e placenta), semelhante ao que ocorre com os tumores, entretanto, na gestação o sistema imune materno não dispara mecanismos para bloquear a

proliferação, como ocorreria nas situações patológicas. Com isso, é imprescindível que haja um ambiente imunologicamente tolerável, para que o organismo materno não o rejeite [8].

Sob a ótica da imunologia, o feto pode ser considerado como um enxerto semi-alogênico no organismo materno, já que possui o DNA paterno expressando seus antígenos, e que normalmente não é rejeitado. Para que ocorra essa aceitação materna, é necessária uma modulação sob vários aspectos [9].

A tolerância imunológica ao semi-enxerto fetal é um meio funcional, em que os tecidos fetais não são identificados como estranhos e/ou não são rejeitados pelas células imunológicas maternas. Sabe-se que o termo tolerância imunológica refere-se a um estado de não reatividade específica para determinado antígeno induzida por uma exposição prévia ao mesmo. Esta resposta pode ser induzida por antígenos non self, mas o aspecto mais importante é a chamada autotolerância, a qual impede que o organismo elabore resposta imunológica e posteriormente gere ataque contra seus próprios constituinte [10].

O primeiro estudo que propôs a possibilidade de um ambiente fetal imunologicamente tolerável foi em 1953, quando Peter Medawar elaborou uma teoria a partir de três considerações: a separação física entre tecidos maternos e fetais; a imaturidade antigênica do sistema imune fetal e a “inatividade” imunológica do sistema imune materno [11].

Durante o processo inicial de uma gestação regular (período em que ocorre o desenvolvimento do embrião e da placenta) o sistema imune materno entra em contato com antígenos fetais e, por meio de variados mecanismos de regulação imunitária, desencadeia a tolerância imunológica na conexão entre mãe e feto. Dessa maneira, a placenta é considerada um ambiente de tolerância, visto que as células imunes, presentes na decídua uterina, agem

como bloqueio físico e imunológico, permitindo a evolução do feto e conclusão da gestação [12].

Assim, a gestação constitui um fenômeno ímpar no organismo humano no que se refere ao comportamento do sistema imune [8].

As alterações hormonais que precedem a implantação e que se mantêm ao longo da gravidez começam por atuar como imunomoduladoras, regulando negativamente, e ao nível local, o sistema imune materno, condicionando a implantação do blastocisto. Por outro lado a exposição prolongada aos antígenos paternos presentes no fluido seminal também aumenta a tolerância para o embrião aloantigênico, protegendo-o de uma rejeição e facilitando a implantação [13].

Imunomodulação na Gravidez

Células T e Progesterona

Normalmente, o sistema composto pelas células T e B processa e apresenta os antígenos aos linfócitos. As células T originam as células citotóxicas específicas. As células B diferenciam-se em células produtoras de anticorpos específicos. Cada tipo de célula do sistema imune tem uma superfície de adesão diversa. Quando um antígeno processado é apresentado à célula T, ele é associado fisicamente à marcadores de superfície celular derivados de um grupo de genes, o Complexo Principal de Histocompatibilidade, conhecido como CPH. O CPH humano é localizado no braço curto do cromossomo 6 e codifica os antígenos HLA (Human Leucocyte Antigens).

Na implantação do ovo, seria esperado que os antígenos HLA de origem paterna estimulassem o sistema imune materno. Entretanto, isto não acontece pela não-expressão do HLA no sinciotrofoblasto, sugerindo que este seja imunologicamente inerte, mas com

importante papel de proteção, juntamente com imunomodulação ativa do sistema imune materno [14].

Vários estudos demonstraram a existência de numerosos agregados de células T e B, macrófagos, mastócitos e eosinófilos no útero humano normal. Contudo, após a implantação, os agregados de células T e B desaparecem, os eosinófilos e mastócitos tornam-se raros, e existe um claro predomínio das células Natural Killer (NK) e de macrófagos [15].

A gravidez é caracterizada por estimulação do sistema imunológico inato e supressão do sistema imunológico adaptativo. Durante a gestação há aumento da percentagem dos granulócitos e diminuição dos linfócitos. A proporção de monócitos permanece normal, embora haja uma progressiva ativação dos seus marcadores de superfície. Há também aumento da produção de IL (interleucina) - 12 e IL-1 β nos monócitos das grávidas e os granulócitos têm uma maior capacidade para sintetizar IL-8. Todas estas alterações são particularmente acentuadas no fim da gestação. Os linfócitos T não apresentam qualquer característica de ativação e há uma diminuição da produção de IL-6. A placenta, por estar em contato direto com o sangue materno, desempenha um papel importante na vigilância imunológica e nos mecanismos da tolerância materna ao feto [16].

As células NK constituem 60% a 70% dos linfócitos maternos isolados a partir de suspensões de decídua materna e localizam-se fundamentalmente no epitélio glandular do endométrio e em torno das pequenas artérias. Estas células NK de origem materna aumentam em número e precedem a implantação durante a fase lútea, diferenciam-se durante a gravidez e diminuem substancialmente em número, quase desaparecendo, no final da gravidez. Pouco se sabe acerca dos sinais que atraem estas células para locais específicos. A progesterona pode contribuir para este tipo

de quimiotaxia, através do aumento da expressão de receptores de fibronectina. A expressão de níveis elevados de KIR constitui o aspecto característico destas células NK. Após a ligação de moléculas da classe I do MHC, são veiculados sinais inibitórios, que bloqueiam a ativação da célula NK [15].

Ainda segundo Sarafana et al. [15] os linfócitos T do útero têm pelo menos, duas funções conhecidas. Em primeiro lugar, estas células têm atividades efectoras/citotóxicas, eliminando antígenos nocivos de bactérias e vírus. Em segundo lugar, a regulação das células T define as propriedades fundamentais da tolerância imunológica. Assim, no interior do útero, as células T podem contribuir para o ambiente imunossupressivo local, que permite a sobrevivência do feto. No início da gravidez, o número de linfócitos T agregados no endométrio diminui e aumenta na decídua à medida que a gravidez avança.

Durante a gestação, a resposta imune sofre uma transformação importante de modo a reduzir a atividade inflamatória, com alteração do pólo de células Th1 para Th2. No entanto, as células Th1 têm um papel essencial para a implantação e o desenvolvimento placentário. Parece assim ser fundamental o equilíbrio entre células Th1 e Th2, e que esta dicotomia Th1/Th2 pode auxiliar na compreensão dos microambientes de citocinas subjacentes a uma implantação bem sucedida. O fator de necrose tumoral (TNF) é liberado pelas células natural killer uterinas (uNK) no começo da gestação. Observou-se seu papel na gestação em camundongos e sua relação com: 1 – proteção da mãe contra as células anormais fetais; 2 – restrição do trofoblasto à invasão da decídua materna; 3 – facilitação da remodelação do tecido requerido para acomodação do embrião; 4 – proteção contra transmissão de microorganismos da mãe para o feto [17].

A presença de IFN- γ é necessária para a manutenção da decídua em humanos. IFN- γ é secretado pelas uNK, sendo responsável pela remodelação dos vasos da decídua induzidos pela gravidez, e necessário para celularidade e integridade decidual. Além disso, receptores para IFN- γ estão expressos em várias células que estão presentes nos locais de implantação. Na interface materno-fetal as citocinas do tipo Th2, que são secretadas não somente pelas células imunocompetentes, mas também por células da decídua e da placenta, parecem ser as responsáveis pelo sucesso na manutenção da gravidez [18].

A progesterona, de forma particular, contribui para a imunomodulação associada à gravidez. O fator, produzido pelas células T ativadas expostas à progesterona, afeta os macrófagos e as células NK placentárias e, também, as células circulantes. A progesterona, através da sua capacidade de estimular a síntese de citocinas Th2, promove a produção de HCG no trofoblasto. O HCG, subsequentemente, estimula a formação de progesterona, criando, assim, um mecanismo de feedback positivo. Todos estes mecanismos contribuem para a promoção Th2, com aumento significativo da produção de IL-12 e de TNF- α no terceiro trimestre da gravidez [17].

Segundo Dosiou [19] a progesterona causa diminuição do número de células NK periféricas e ativação da citotoxicidade por ação direta nas células NK e/ou através da promoção de citocinas Th2 e da produção de PIBF (progesterone-induced blocking factor) pelas células T. Isto também facilita a vinda das células NK para o endométrio, através da expressão de receptores nas células NK periféricas e no endométrio, possibilitando a indução de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e MIP-1 β (*macrophage inflammatory protein*) no endométrio. As células do endométrio, por influência da progesterona,

produzem IL-15 e prolactina, que regulam a proliferação das células NK, a diferenciação e produção de citocinas e de outras moléculas que suportam o desenvolvimento da placenta e do trofoblasto, promovendo a imunomodulação local.

A regulação imune da gestação é complexa, estando envolvidos vários fatores hormonais na indução do estado Th2 da gravidez. Os hormônios como o estradiol, a progesterona e o cortisol têm concentrações elevadas durante a gestação e desempenham vários efeitos imunológicos para manter o desenvolvimento do feto e garantir a duração normal da gravidez. Ainda há aumento da produção de glicocorticóides, devido à produção de CRH pela placenta, que vai atuar no eixo hipotalâmico-hipofisário [16].

Expressão de HLA-G

O HLA ou MHC humano compreende um conjunto de genes intimamente ligados cujos produtos desempenham funções importantes no reconhecimento intercelular e na discriminação self/ non-self, como tal é determinante na aceitação de um tecido transplantado, como fazendo parte do organismo- histocompatível, ou na sua rejeição como elemento estranho – histo incompatível; este conjunto de genes está localizado no cromossoma 6, no homem, e estão organizados em regiões que codificam 3 classes de moléculas: genes MHC I, II e III [20].

Nos humanos as moléculas MHC I clássicas são codificadas pelas regiões A, B e C e as moléculas MHC II clássicas são codificadas pelas regiões DP, DQ e DR; existem ainda moléculas designadas de MHCI e II não clássicas, pouco polimórficas e com a expressão limitada a alguns tipos celulares, como é o caso do HLA-G, HLA-E e HLA-F (moléculas de MHC I Não clássicas) [20].

HLA-G é uma molécula não clássica de HLA (MHC) que se distingue dos outros antígenos clássicos de classe I por ter uma distribuição restrita a tecidos específicos e polimorfismo reduzido. Existem seis isoformas: quatro ligadas a membrana (G1 a G4) e duas formas solúveis (G5 e G6). A expressão de HLA-G é característica na gravidez [17].

O HLA-G contribui para que o útero e a placenta sejam imunoprivilegiados tendo como alvo, várias subpopulações de células hematopoiéticas conduzindo as mesmas para um estado imunossupressor [21].

A presença de HLA-G na placenta e no citotrofoblastoextraviloso tem sido demonstrada em estudos experimentais, que ainda revelam uma maior intensidade no primeiro trimestre, decrescendo com o decorrer da gestação. A expressão do HLA-G é responsável pela inibição das células NK, impedindo a sua ativação contra o embrião. Simultaneamente, a produção local de IL10, além de aumentar a expressão de HLA-G, dirige a resposta imunitária para uma resposta do tipo Th2. A existência de HLA-G solúvel pode manter a tolerância a nível sistêmico [17].

Sabe-se que durante a formação do embrião, o trofoblasto caracteriza-se como a camada de células da mesoectoderme que reveste o blastocisto e contribui para a formação da placenta. Ele é um tecido especializado que forma a interface trófica entre o embrião e a mãe durante o período de clivagem. A implantação do blastocisto é completada no fim da segunda semana. Ela ocorre durante um período restrito entre 6 e 10 dias após a ovulação.

À medida que o blastocisto se implanta, o trofoblasto aumenta o contato com o endométrio e se diferencia em duas camadas:

- Uma camada interna, o citotrofoblasto, que é mitoticamente ativa e forma novas células que migram para a massa crescente de sinciotrofoblasto, onde se fundem e perdem suas membranas celulares.

- O sinciotrofoblasto, uma massa multinucleada que se expande rapidamente onde nenhum limite celular é visível.

O sinciotrofoblasto erosivo invade o tecido conjuntivo endometrial e o blastocisto vagarosamente se aprofunda no endométrio. As células sinciotrofoblásticas deslocam as células endometriais no local de implantação. As células endometriais sofrem apoptose (morte celular programada), o que facilita a invasão [22].

Daher e Mattar [23] afirmam que estes antígenos de membrana (HLA G) determinam e coordenam muitas funções imunológicas promovendo a interação com diferentes tipos celulares. Dentre suas funções estão incluídas a modulação do padrão de citocinas e fatores de crescimento produzidos, a inibição da atividade lítica de células NK e apresentação de peptídeos virais para células T.

Além disso, influenciam o processo de apoptose de células T ativadas. Assim, os antígenos HLA-G desenvolvem um papel central na defesa contra infecções e no desencadeamento e manutenção de tolerância imunológica materno-fetal. Antígenos HLA-G podem ser encontrados no soro, líquido amniótico, sangue de cordão e em sobrenadante de cultura de células trofoblásticas em sua forma solúvel. A identificação de HLA-G solúvel é considerada um parâmetro de bom prognóstico da gestação devido a sua importância na modulação da resposta materno-fetal. Por outro lado, a ausência ou expressão reduzida do HLA-G parece estar associada a intercorrências obstétricas como falhas de implantação, aborto espontâneo de repetição e até mesmo, pré-eclâmpsia.

Hormônios e Gravidez

O estado de gravidez representa um desafio extremo para o sistema imunitário. De modo a suportar uma gestação bem sucedida é vantajoso para a mãe uma alteração do sistema imunitário afastando uma possível resposta inflamatória que possa contribuir para a rejeição fetal, mas que ao mesmo tempo desenvolva uma resposta imune anti-inflamatória que permita a transferência de anticorpos para o feto em desenvolvimento [24].

Ainda segundo Soares [24] a concentração de hormônios esteróides incluindo estrogênio e progesterona, são consideravelmente mais altas durante a gravidez do que quando comparado com outras situações, este é um aumento gradual de acordo com o decorrer da gravidez, atingindo o pico no terceiro trimestre.

Mudanças hormonais que ocorrem durante a gravidez fundamentam algumas das mudanças imunológicas associadas à mesma. Níveis elevados de progesterona estimulam a síntese de PIBF (fator bloqueador induzido por progesterona) pelos linfócitos. O PIBF aumenta no decurso da gravidez e diminui significativamente após o nascimento, mas em gestações patológicas que resultam em pré-parto, aborto ou hipertensão, as concentrações de PIBF são baixas. Altas concentrações de PIBF promovem a diferenciação de células T helper em células T helper tipo 2 (Th2) que secretam altas concentrações de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-5 e IL-10).

A gravidez está associada a mudanças nas concentrações de vários hormônios incluindo o estradiol, estriol, progesterona, corticosteróides e prolactina: estas mudanças hormonais contribuem para as alterações imunológicas que ocorrem na gravidez. Os efeitos dos hormônios associados à gravidez na função imunológica são extensos, podendo afetar a resposta humoral e celular [25].

Conclusão

Durante o processo gestacional, o sistema imunitário materno é ativo e funcional, e necessita reconhecer os tecidos feto-placentários, além de disparar uma complexa resposta imunorregulatória que, a priori, pode ser vista no organismo humano apenas nessa fase. Mecanismos envolvendo uma intrincada rede de comunicação permitem a implantação e a gestação bem sucedida. A expressão de moléculas de HLA-G nas células do trofoblasto, o controle da atividade citolítica dos linfócitos NK através de receptores inibitórios, a supressão de linfócitos Th1 na decídua, além da ação hormonal, principalmente da progesterona liberada pelo sinciotrofoblasto parecem ser constituintes essenciais do fenômeno de tolerância imunológica que ocorre entre o feto e a mãe durante a gestação.

Respostas imunes inadequadas podem estar envolvidas com falhas no processo de implantação embrionária, causa de abortamentos espontâneos de repetição e outras patologias, assim, na atualidade, a imunologia da reprodução constitui um capítulo essencial para a compreensão, diagnóstico e resolução de casos obstétricos complexos.

Referências

- 1-Roitt IM. *Imunologia*. 8 Ed. São Paulo: Elsevier; 2014.
- 2-Souza SS, Voltarelli JC, Ferriani RA. *Interação imunoneuroendócrina*. Ribeirão Preto: ReprodClimat. 1996; 11:117-124.
- 3-Rabinovich GA. *Inmunobiología del embarazo: mecanismos celulares y moleculares involucrados en el mantenimiento de la unidad materno fetal. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina: un nexo entre la investigación biomédica y la práctica clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2004; 351-358.
- 4-Souza SS, Voltarelli JC, Ferriani RAI. *Imunologia da reprodução humana*. [suporte]. 1997 [acesso em 2017 set 24]; 30: 277-288. Disponível em revista.fmrp.usp.br/1997/vol30n2/imunologia_reproducao_humana.pdf.
- 5-Mayonda IT. *The immunology of human reproduction*. London, USA: Eur J Immunol; 2006.
- 6-Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 11 Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
- 7-Prakash M, et al. Recruitment of CD4+ T lymphocytes and macrophages into the cervical epithelium of women after coitus. *London: Am J ObstetGynecol*. 2003; 188: 376-381.
- 8-Michelson T, Silveira JG, Graudenz M, Neumann J. *Imunologia da gestação*. Porto Alegre: Revista da AMRIGS. 2006; 2: 145-151.
- 9- Alves C, Veiga S, Toralles MBP, Lopes ACV. O papel do complexo principal de histocompatibilidade na fisiologia da gravidez e na patogênese de complicações obstétricas. *Recife: Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2007; 7: 357-363.
- 10-Lourenço, NC V. *Avaliação de citocinas pró e anti-inflamatórias e de fatores pró e anti-angiogênicos em placenta de gestantes com pré-eclâmpsia [Doutorado]*. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2007.

- 11-Mondadori AGR. Imunoregulação da pré-eclâmpsia: papel da molécula hla-g e funções celulares efetoras na gestação [Trabalho de conclusão de graduação do Curso de Biomedicina]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
- 12-Medeiros LTL. Caracterização das subpopulações de monócitos m1 e m2 e associação com produção de citocinas em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia. [mestrado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”; 2011.
- 13-Saftlas AF, et al. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. USA: J Reprod Immunol. 2014; 102: 104-110.
- 14-Barini R, Couto E, Ribeiro ST, Leiber SF, Batista SC, Silva JLE. Abortamento recorrente de causa imunológica: avaliação de um protocolo de investigação e tratamento. [suporte]. 1998 [acesso em 2017 set 19]; 20 (2): 83-89. Disponível em www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72031998000200005&script=sci...tlng.
- 15-Sarafana S, Coelho R, Neves A, Trindade JC. Aspectos da imunologia na gravidez. Portugal: Acta Med Port. 2007; 20: 355-358.
- 16 Neves C, Medina JL, Delgado JL. Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez. [suporte]. 2007 [acesso em 2017 set 19]; 21(5/6):175-82. Disponível em www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0871.
- 17- Watanabe MAE, Duarte GEC, Carvalho GG, Matsubara NK, Ferreira ACV, Zanluqui NG, Oliveira GG. Gestação: um desafio imunológico. Londrina: Semina, Ciências biológicas e da saúde. 2014; (35):14.
- 18-Zenclussen AC, Fest S, Busse P, Joachim R, Klapp BF, Arck PC. Questioning the Th1/Th2 paradigm in reproduction: Peripheral levels of IL-12 are down-regulated in miscarriage patients. New York: American Journal of Reproductive Immunology. 2002; (48) 4: 245-251.
- 19-Dosiou C, Giudice LC. Natural Killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. Califórnia: EndocrRev. 2005; 26:44-62.
- 20-Arosa F. Fundamentos de Imunologia. 2 Ed. Lisboa: Lidel; 2012.
- 21- Hunt JS, et al. The role of HLA-G in human pregnancy. USA: Reprod Biol Endocrinol. 2006; (4):10.
- 22- Moore KL. Embriologia clínica / Keith L. Moore, T. V. N. Persaud, Mark G. Torchia ; [tradução Adriana Paulino do Nascimento... et al.]. 9 Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- 23-Daher S, Mattar R. Gestação: um fenômeno imunológico? [suporte]. 2007 [acesso em 2017 set 18]; 32(2); 63-67. Disponível em <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/.../865/539>.
- 24- Soares NMS. Gravidez e sistema imunitário. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.

25- Robinson DP, KleinSL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. USA: Horm Behav. 2012; (62): 263-271.

26-Benjamini E, Coico R, Sunshine G. Imunologia. 4 Ed. Rio de janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002.

27-Heufler C et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells. USA: Eur J Immunol. 1996; 26(3):659-68.