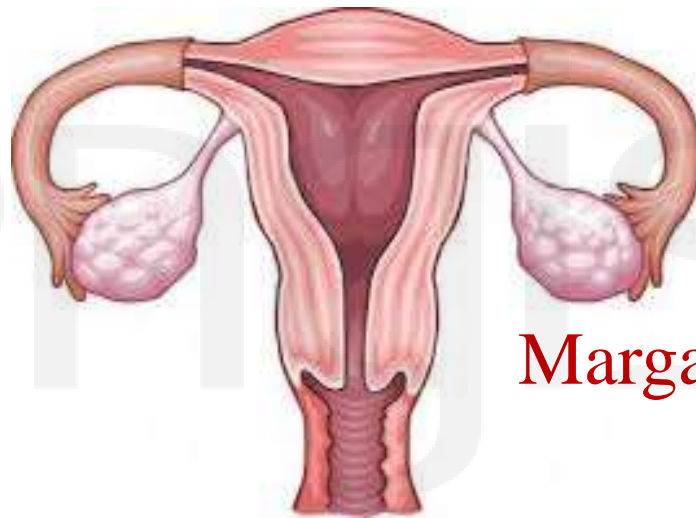
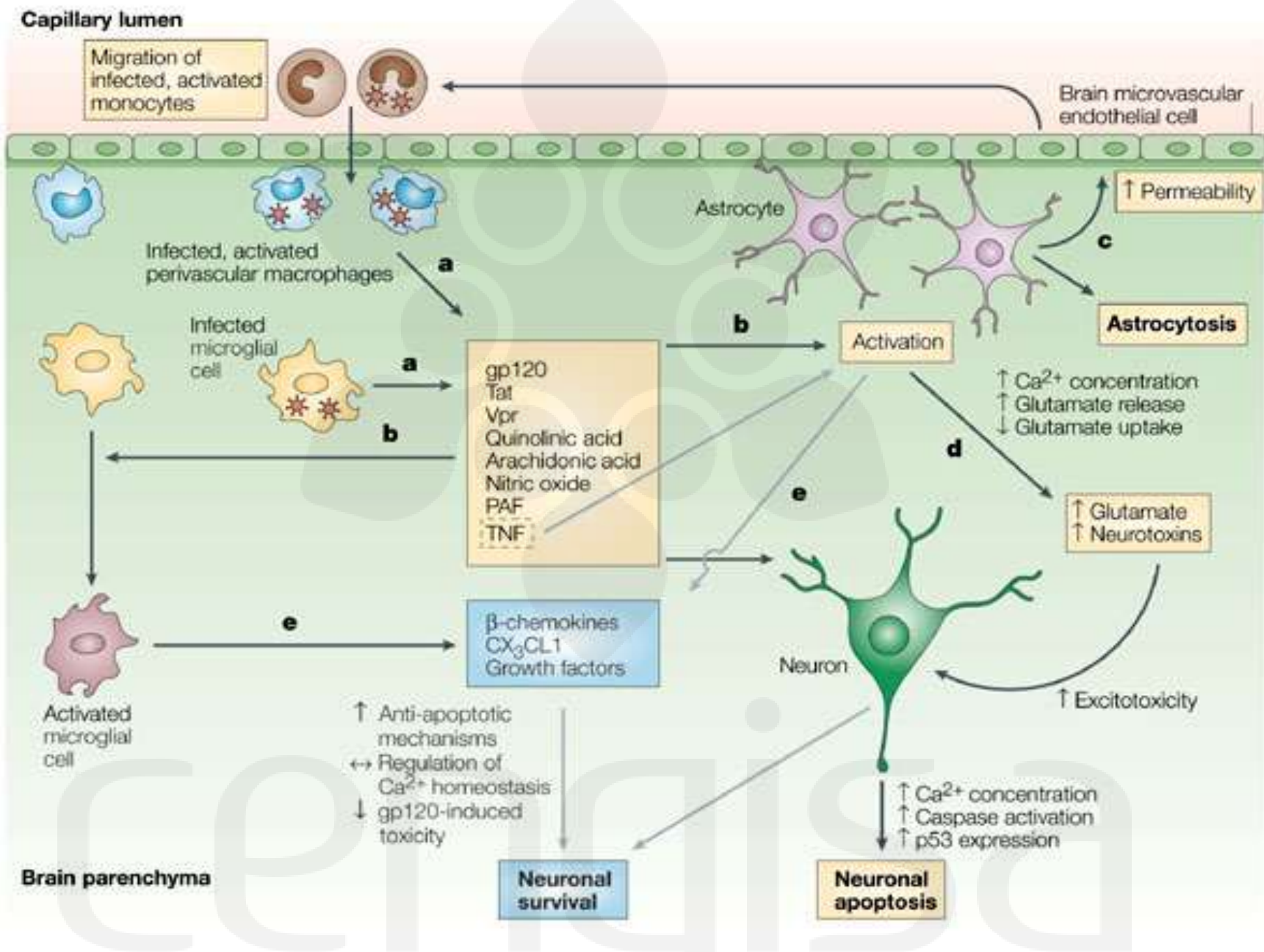


# Imunidade e o Trato Genital Feminino

2015



Margarida S. Matos.



# Imunidade e o Trato Genital Feminino

- **Imunidade inata**

**1-Barreiras naturais:**pele, saliva, ácido clorídrico do estômago, **pH da vagina**, cera da orelha externa, **muco presente nas mucosas**, cílios do epitélio respiratório, peristaltismo, **flora normal** etc.

**2- Inflamação**

- **Imunidade adquirida**

Mecanismos mais evoluídos, estimulados pela exposição aos agentes infecciosos, que aumentam a capacidade defensiva a cada exposição sucessiva a um microorganismo em particular.

Componentes: **linfócitos e seus produtos.**

**Antígenos:**substâncias estranhas que induzem respostas específicas ou são alvo dessas respostas.

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

A mucosa do trato genital feminino é, ao mesmo tempo, porta de entrada para os principais microrganismos patogênicos de transmissão sexual e local de desenvolvimento do embrião semi-alógeno

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

Os hormônios sexuais femininos parecem interferir nas características imunológicas deste sistema e na distribuição celular.

O TGF distingue-se dos outros sítios mucosos, porque não possui folículos linfóides organizados como as placas de Peyer no intestino.

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

A principal imunoglobulina encontrada nas secreções cervicais e vaginais é a IgG, em contraste com a IgA, predominante na saliva, na lágrima e em outras secreções biológicas.

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

**O trato genital feminino pode ser dividido em seis sítios anatômicos distintos:**

**o introito**, que apresenta um epitélio estratificado queratinizado;

**a vagina**

**a ectocérvice**, com epitélio estratificado não queratinizado

**a endocérvice**,

**o útero**

**as trompas de Falópio**, com epitélio colunar simples.

Entre a ecto e a endocérvice existe uma região com transição abrupta de um tipo de epitélio para outro, denominada JEC



# Imunidade e o Trato Genital Feminino

**A porção superior do trato reprodutor feminino:** (trompas de Falópio e útero) é normalmente estéril .

A esterilidade no canal endocervical depende da ação de hormônios femininos, que variam durante o ciclo menstrual, alterando as características do muco.

Durante a ovulação os níveis crescentes de estrógeno alteram o muco endocervical e o tornam menos viscoso e mais alcalino, isso faz com que o trato genital superior fique mais vulnerável à infecção pelo HIV.

**A porção inferior:** constituída pela vagina e a ectocérvice, possui uma microbiota comensal normal.

(Martin et al., 2008).  
Segundo Hladik & McElrath (2008),



# Imunidade e o Trato Genital Feminino

Estudos indicam a presença de mais de 500 tipos diferentes de bactérias que podem colonizar nossa cavidade bucal, destas em torno de 21 são frequentes e 2 de ocorrência rara.

Na vagina em mulheres normais existem cerca de 12 tipos de bactérias: *Stafilococcus epidermidis*, *Streptococcus fecalis*, *Lactobacillus sp*, *Corynebacterium sp*, *E. Coli*, *Bacteroides fragilis*. *Fusobacterium sp*, *Veillonella sp* entre outras.

# Imunidade e o Trato Genital feminino

A imunidade sistêmica, segundo alguns autores, exerce um importante papel na imunidade da mucosa do trato genital, uma vez que uma porção considerável da IgG e IgA presente não é produzida nesse sítio .

(Johansson & Lycke, 2003).

No entanto, outros estudos demonstraram que citocinas como a IL-10 e a IL-12, presentes nas secreções do trato genital de mulheres infectadas pelo HPV, apresentam níveis elevados que não se correlacionam com os níveis plasmáticos .

(Castle et al., 2002).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

A importância da imunidade local é evidenciada pela presença de plasmócitos secretores na endocérvice e pela constatação de que mulheres histerectomizadas apresentam deficiência na resposta imune da mucosa genital (Kutteh et al., 1996; Johansson & Lycke, 2003).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

## **Imunidade inata**

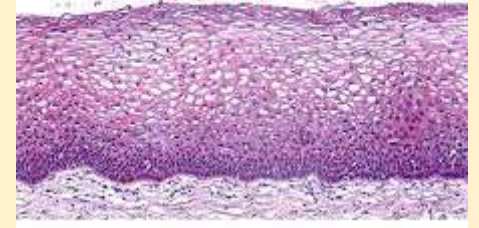
A imunidade inata na superfície das mucosas exerce a primeira linha de defesa contra os microrganismos patogênicos aos quais o hospedeiro é normalmente exposto.

No trato genital feminino, as defesas imunes inatas incluem:

- 1 - o próprio epitélio de barreira,**
- 2 - a presença de muco,**
- 3 - o pH ácido em torno de 4,5 ,**
- 4 - mediadores solúveis como proteínas do complemento e peptídeos antimicrobianos.**

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

EPITELIO PLANO ESTRATIFICADO  
NO QUERATINIZADO



## 1 - Epitélio de barreira.

As células epiteliais exercem um papel importante na indução de resposta imune inata no trato genital feminino. Essas células que recobrem as superfícies mucosas não atuam apenas como barreira física, mas também participam ativamente da secreção de substâncias antimicrobianas e fatores imunes como **defensina, lactoferrina e lisozima**. (O'Neil et al., 1999).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

## **1 - Epitélio de barreira.** continuação

Além das células epiteliais, outras células imunes como as células dendríticas, os linfócitos, as células NK (natural killer), os neutrófilos e macrófagos, que também estão presentes no trato genital, secretam em resposta ao estímulo antigênico, peptídeos antimicrobianos: **citocinas** e **quimiocinas** .

(Wira et al., 2005)

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

A lâmina basal da vagina humana contém macrófagos, linfócitos, plasmócitos, células de Langerhans, eosinófilos, mastócitos que possivelmente participam direta ou indiretamente na defesa contra os microrganismos patógenos.



# Imunidade e o Trato Genital Feminino

- **epitélio vaginal está sob influência das alterações hormonais do ciclo menstrual.**
- O estrógeno induz mitoses nas camadas basais e parabasais atingindo o seu máximo na fase folicular, resultando em espessamento epitelial capaz de conferir maior proteção física nesta fase.
- No período ovulatório as concentrações de plasmócitos também aumentam.
- Os níveis de linfócitos inter-epiteliais aumentam na fase lútea.
- A influência da progesterona torna os canais inter-epiteliais mais frouxos durante a ovulação e a fase lútea do ciclo, permitindo a passagem de substâncias e células para o lúmen vaginal e vice-versa.
- A presença das imunoglobulinas IgG e IgA produzidas pelos plasmócitos e linfócitos na lâmina basal, com acesso ao lúmen vaginal, sugere que a mucosa vaginal é capaz de arquitetar uma resposta imune local para produção de anticorpos (Witkin, 1993).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

**Além do processo infeccioso**, outros fatores também podem alterar os **níveis de citocinas** nos fluidos genitais, como :

- contraceptivos orais,**
- a gravidez,**
- a idade,**
- o uso de antissépticos vaginais**

(Sturm-Ramirez et al., 2000).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

A proteína D surfactante, que possui atividade antimicrobiana no trato respiratório superior, foi identificada por análise imunohistoquímica em torno das células epiteliais e endoteliais do útero

(Leth-Larsen et al., 2004).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

Lavado cervicovaginal obtido de mulher saudável possui atividade antiviral *in vitro* que impede a infecção pelo vírus herpes simples do tipo 2 (HSV-2) em cultura celular.

A propriedade antiviral observada foi atribuída às proteínas secretadas, como **defensinas** e **complementos**, e foi independente do pH, da idade e da presença ou ausência de anticorpos séricos específicos para o HSV-2.

John et al. (2005)

# Imunidade e o Trato Genital feminino

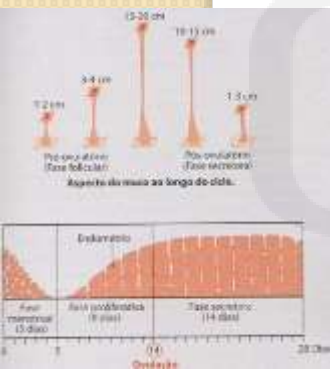
## 2 - O muco cervical produzido pelas células glandulares do canal endocervical

É constituído por uma camada viscosa-elástica de polímeros, glicídeos e glicoproteínas poliméricas unidas por ligações não covalentes.

Esta estrutura forma uma trama de filamentos anastomosados que dificultam a migração de microrganismos, através do colo uterino para as vias genitais mais altas.

A assepsia das vias genitais mais altas é assegurada pelo estreitamento da malha do muco cervical e pela presença de diferentes substâncias antimicrobianas, principalmente bactericidas e viricidas como as mucinas: **lactoferrinas, lisosinas e defensinas.**

(Bélec, 2002).



# Imunidade e o Trato Genital Feminino

## 3 - pH Ácido

A microbiota bacteriana normal da vagina, em geral constituída, predominantemente, por espécies de *Lactobacillus*, exerce um importante papel na manutenção do equilíbrio entre os microrganismos comensais e os patogênicos, impedindo que estes colonizem a superfície da mucosa (Witkin et al., 2007).

**Os lactobacilos participam da imunidade inata do trato genital feminino, uma vez que são responsáveis pela manutenção do pH ácido** decorrente da produção de ácido láctico. Essas bactérias também produzem o **peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**, que possui atividade antimicrobiana e antiviral

Martin et al., 2008



# Imunidade e o Trato Genital feminino

## 3 - O pH vaginal

Durante as diversas etapas da vida da mulher, a evolução do epitélio vaginal passa por várias modificações.

**Após a menarca**, a concentração de glicogênio começa a aumentar no conteúdo vaginal devido à proliferação dos bacilos de Döderlein, elevando também a produção de ácido láctico e, conseqüente, à diminuição do pH vaginal. Nesta fase, a população de anaeróbios sofre uma queda significativa.

**Durante a gestação**, a população de lactobacilos aumenta significativamente enquanto a de anaeróbios diminui. Este fato, constitui um importante mecanismo de proteção para o feto, durante o trabalho de parto e o parto (Tomioka & Bastos, 1996).



# Imunidade e o Trato Genital feminino

**pH vaginal** continuação  
A produção de ácidos pelos lactobacilos, a partir do metabolismo do glicogênio, principalmente do **ácido láctico**, apresenta uma excelente **atividade antimicrobiana**.

O pH vaginal normal varia de 3,8 a 4,5 e a concentração de ácido láctico em média de 3,0 mmol/L. Valore et al. 2002) demonstraram, claramente, **a inibição do crescimento da *E. coli***, graças ao efeito do pH, na presença de ácido láctico.

A diminuição do ácido láctico no meio vaginal torna o pH cérvico-vaginal **menos ácido**, **o que favorece** sobremaneira a instalação de microrganismos patógenos e oportunistas, como a *Gardnerella vaginalis*, dentre outros anaeróbios (Boskey et al., 1999).

**Esta alcalinização** relativa, também, favorece a sobrevivência e a **proliferação do HIV**, que é altamente sensível ao pH ácido (Bélec, 2002). Ainda com pH básico, as proteases produzidas pelo *T. vaginalis*, tornam-se relativamente mais ativas, desencadeando processo infeccioso que facilita a aderência deste parasita às células do hospedeiro, permitindo sua agressão ao epitélio escamoso da vagina (Garber, 1989).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

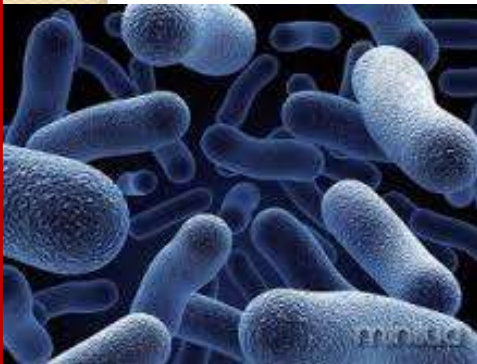
## 3 - pH - Lactobacilos. continuação

O equilíbrio da microbiota vaginal pode ser alterado fatores como:

**a atividade sexual,  
medicamentos,  
alterações hormonais,  
uso de contraceptivos,  
diabetes,  
imunossupressão e  
duchas vaginais.**

Os principais lactobacilos encontrados na microbiota vaginal são:

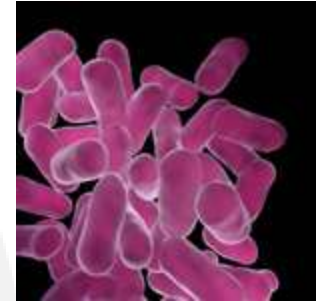
*Lactobacillus acidophilus,*  
*Lactobacillus crispatus,*  
*Lactobacillus gasseri,*  
*Lactobacillus iners*  
*Lactobacillus jensenii*



# Imunidade e o Trato Genital Feminino



*Lactobacillus gasseri,*



*Lactobacillus iners*



*Lactobacillus jensenii*

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

- **Os lactobacilos produzem:**

- ácidos orgânicos
- substâncias antimicrobianas como peróxido de hidrogênio,
- biosurfactantes ,
- inibição do crescimento, adesão e a difusão de microrganismos patogênicos (Lapargneur & Rousseau, 2002).
- os *Lactobacillus acidophilus* na microbiota de mulheres saudáveis, são capazes de destruir o HIV.

- **Lactobacillus também são responsáveis :**

- pela ativação dos linfócitos T
- pelo aumento da produção do Fator de Necrose Tumoral (TNF),
- Aumento das citocinas
- Aumento do fator transcricional do NF- kB dos monócitos que, possivelmente, influenciam na defesa fisiológica vaginal contra o HIV-1 (Klebanoff et al., 1999).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

## **4 - Mediadores solúveis como proteínas do complemento e peptídeos antimicrobianos.**

A análise das secreções vaginais de mulheres saudáveis demonstrou a **presença de proteínas do sistema complemento, como C1q, C3 e lectina de ligação à manose (MBL importantes no início da ativação das vias clássica, alternativa e da lectina).**

A ativação em cascata das vias: alternativa e da lectina é um importante mecanismo de defesa da imunidade inata, ao passo que a ativação da via clássica, dependente de anticorpo, atua como mecanismo efetor da imunidade humoral .

(Pellis et al., 2005).

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

## ● Sistema Complemento

O sistema complemento é composto por mais de trinta proteínas que podem ser encontradas solúveis no plasma ou ligadas à superfície dos macrófagos e de outros tipos celulares. Estas proteínas atuam nos sistemas de defesa natural e adquirida do indivíduo.

- As proteínas que compõem o sistema complemento são denominadas por letras e números como o C1 a C9, fator B, fator D e properdina.
- Elas são sintetizadas principalmente pelo fígado e por células fagocíticas, e agem em cascata, transformando enzimas inativas no plasma em fragmentos peptídicos, biologicamente ativos (Nairn, 1998).

As três vias de ativação do complemento: **a via clássica, a via da lectina e a via alternativa** produzem enzimas que clivam o componente C3, considerado o componente mais importante, em dois fragmentos, o C3a e C3b.

- O C3a ativa os fagócitos e os mastócitos e o C3b é capaz de se ligar à superfície de um microrganismo.
- A ativação do sistema complemento pode ser desencadeada por diversas moléculas e pró-enzimas ou pelo complexo antígeno-anticorpo. Seja qual for a via de ativação, culminará em uma via terminal comum, responsável pela formação e deposição de um complexo de ataque à membrana que promove a lise celular.
- O sistema complemento desencadeia diversos mecanismos fisiológicos de defesa contra os agentes agressores, como a opsonização, a quimiotaxia, a ativação da resposta imune humoral e celular e a lise de células alvo (Loja & Monteiro, 2001).



# Imunidade e o Trato Genital Feminino

## **4 - Mediadores solúveis como proteínas do complemento e peptídeos antimicrobianos (continuação)**

- **Concentrações das citocinas IL-10 e IL-12 ficam aumentadas :**
  - em infecções crônicas,
  - na vaginose bacteriana,
  - no uso recente de contraceptivos orais (Gravitt et al., 2003).
  - durante a infecção gonocócica, os níveis de IL-10 e IL-12 estão aumentados na endocérvice e os níveis de IL-2 estão diminuídos. Geisler et al. (2008)



# Imunidade e o Trato Genital Feminino

- **Imunidade Adquirida**

Mecanismos mais altamente evoluídos estimulados pela exposição aos agentes infecciosos aumentam a capacidade defensiva a cada exposição sucessiva a um microorganismo em particular.

Componentes: linfócitos e seus produtos.

Antígenos: substâncias estranhas que induzem respostas específicas ou são alvo dessas respostas.

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

- **A quantidade de imunoglobulinas presentes nas secreções cervicovaginais:**
  - É fortemente regulada por hormônios, portanto varia durante o ciclo menstrual, com uma acentuada diminuição nos níveis durante o período da ovulação (Beagley & Gockel, 2003).
  - Os níveis de IgA e IgG diminuem durante a fase folicular, Shrier et al. (2003), atingem uma quantidade mínima durante o período de ovulação e aumentam durante a fase lútea.
  - Essa característica particular pode ser um mecanismo que facilita a sobrevivência de espermatozóides na mucosa genital e garante a eficiência da fecundação.
- Entretanto, durante esse período, as mulheres encontram-se mais susceptíveis às infecções.

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

O sêmen humano é um potente indutor de IL-10 e inibidor da transcrição do gene do IFN- $\gamma$ , o que induz resposta com o perfil Th2 na maioria das mulheres como forma de proteger os espermatozóides e favorecer a fecundação.

Além disso, o pH seminal varia de 7,2 a 8,0, o que aumenta o pH vaginal para  $\sim$ 7,0 logo após o ato sexual (Kelly, 2003; MasCasullo et al., 2005).

Esses fatores tornam as mulheres mais vulneráveis às DST após a relação sexual e podem ser responsáveis pela dificuldade no estabelecimento de imunidade eficiente contra as DST, uma vez que a maioria dos microrganismos sexualmente transmitidos é veiculada em grande quantidade de plasma seminal imunomodulador.

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

- **Fatores hormonais que aumentam o estado dominante TH2**
- Estrógenos, Progesterona, Cortisol e Catecolaminas
- (As células Th2 produzem, caracteristicamente, IL-4, IL-5, IL-13 e são importantes indutoras da síntese de IgE por células B, participando, principalmente, das alergias e infecções por helmintos.)
  
- **Fator que aumenta o estado dominante TH1**
- DHA
- (. Células Th1 são tipicamente, produtoras de INF-, IL-2, TNF, sendo essenciais para o estabelecimento de respostas imunes celulares)

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

## Fatores nutricionais que estimulam o TH1

- Levam alteração na resposta imunológica no processo de envelhecimento: Vitaminas A e D, Zinco, glutatona e arginina.
- Má nutrição proteica está associada com nível baixo do fator do complemento C3
- Def. de Vit. E e Zinco diminui a quimiotaxia.
- Zinco, Ferro, Selênio, ac. Pantotênico, Vit E, Vit C, Ac. graxos essenciais afetam a função fagocítica.
- B12 e ac. Fólico aumentam a atividade neutrofílica..
- Vits. A, E, C, B6, B12, Zinco, ácido fólico e biotina, estimulam a resposta mediada por células.
- Vit A, Vit B6, Vit. C, ácido pantotênico, ac. fólico, biotina, Zinco, Cobre e Selênio quando deficientes levam a diminuição da imunidade humoral.
- Vit. A, Vit C, Vit B6, ácido pantotênico, ácido fólico, Zinco e Ferro afetam a maturação de células T e B.
- Vit A, Vit B6, Vit. B12, ácido fólico, Ferro e Zinco afetam a proliferação linfocitária.

# Imunidade e o Trato Genital Feminino

- **Fatores nutricionais que estimulam o TH1**
- Suplementação de vitaminas do complexo B, incluindo biotina, Vit. A e E promovem aumento da resposta de anticorpos.
- Vit. A e Zinco afetam a função do complemento e os níveis de hemoglobina glicosilada.
- Vitamina C aumenta os níveis de hemoglobina, enquanto a Vit B6 e ácido pantotênico diminuem seus níveis.
- A resposta primária a anticorpos é aumentada com uso de vit. A, complexo B, Magnésio, Zinco.
- Zinco aumenta as células Natural Killer.
- A vit. C aumenta a capacidade de proliferação linfocitária.
- A melatonina induz a regeneração funcional do timo, normaliza a função adrenal e modula o intercâmbio do Zinco no metabolismo dos glicocorticoides



Obrigada.

