

# As Defesas do Trato Genital Inferior Feminino Contra os Microrganismos Patogênicos

Protection of Lower Female Genital Tract Against Pathogenic Microorganisms.

Maria Teresa Carvalho da Fonseca Modotti\*

Edna Maria Vissoci Reiche\*\*

Waldir Pereira Modotti\*\*\*

Rogério Dias\*\*\*

Jordana Bergamasco\*\*\*\*

\*Instituto de Atendimento à Mulher IAM – SP.

\*\*Universidade Estadual de Londrina (UEL) – PR.

\*\*\*Disciplina de Ginecologia -UNESP – Botucatu – SP.

\*\*\*\*Universidade de Taubaté (UNITAU) – SP.

## Resumo

A manutenção da homeostase no trato genital inferior feminino é realizada por diferentes elementos da microbiota vaginal e por diferentes mecanismos de defesa presentes nas secreções e mucosa. O objetivo deste trabalho foi rever a literatura quanto às diferentes respostas imunes do trato genital inferior feminino contra os microrganismos patogênicos e apontar os mecanismos locais de defesa usados frente às alterações da microbiota vaginal, especialmente, na presença de doenças sexualmente transmissíveis. São apresentadas as estratégias iniciais de defesa inespecíficas, como a barreira epitelial da mucosa vaginal, o muco cervical, os lactobacilos, o pH vaginal, as células fagocíticas, a reação inflamatória, as citocinas e o sistema complemento. Também são apresentadas as estratégias de defesa pré-imune e as estratégias de defesa específicas do sistema imune, representadas pelas respostas imunocelular (linfócitos T CD4 e T CD8) e humoral (imunoglobulinas das classes IgA (S-IgA) e IgM (S-IgM) do sistema imune das mucosas e da classe IgG (S-IgG), de origem sistêmica).

**PALAVRAS-CHAVE:** Resposta imune. Vaginites. Defesa. Microbiota vaginal.

## Introdução

As vulvovaginites estão entre as principais causas de queixa entre as mulheres sexualmente ativas que procuram os serviços de ginecologia. As infecções da vulva, vagina ou cérvix podem estar freqüentemente associadas a doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) (Tomioka & Bastos, 1996).

A manutenção da homeostase da mucosa no trato genital feminino é fundamental para impedir a instalação de microrganismos patogênicos (Mårdh, 1991). O estudo dos vários fatores que influenciam ou alteram a microbiota vaginal é extremamente importante para se conhecer a etiopatogenia dos processos infecciosos. Conhecer também todos os possíveis mecanismos de defesa da mucosa vaginal frente às agressões e às infecções é fundamental para que se possa desvendar os complexos sistemas de manutenção da homeostase vaginal e estabelecer métodos profiláticos e terapêuticos mais eficientes (Tomioka & Bastos, 1996).

A mucosa do trato genital feminino é uma barreira anatômica e imunológica muito importante para as defesas do hospedeiro contra as DSTs. Ela é composta por tecidos imunologicamente reativos, capazes de produzir respostas locais contra antígenos (Beckerman, 2000).

O objetivo deste trabalho foi rever a literatura sobre as respostas imunes observadas no Trato Genital Inferior Feminino (TGIF) contra os microrganismos patogênicos e apontar os mecanismos locais de defesa, frente às alterações da microbiota vaginal, especialmente na presença das DSTs. Trata-se de uma visão ampla dos fatores que alteram a homeostase da mucosa vaginal, bem como o tipo de resposta imunológica induzida localmente frente aos diferentes antígenos.

O TGIF exerce um papel indireto importante na fecundação, implantação e gestação, necessitando de mecanismos eficientes para proteção contra os diversos microrganismos aos quais está exposto. Assim como em outros locais do organismo, ele utiliza amplamente os sistemas de defesa disponíveis contra os mais diferentes agentes agressores. Estas defesas se caracterizam por variedade de atuação, complexidade de efeitos e seus mecanismos podem ser complementares, aditivos e até mesmo sinérgicos (Bélec, 2002).

De maneira mais ampla, os diferentes tipos de resposta imune presentes no TGIF enquadram-se em três categorias básicas de defesa: resposta *imune inespecífica*, *pré-imune* e *imune específica*. A resposta *imune inespecífica* está representada no TGIF pela barreira epitelial da mucosa vaginal, o muco cervical, os lactobacilos, o pH ácido, as células fagocíticas, a reação inflamatória, as citocinas e o sistema complemento. A resposta *pré-imune*, pelos anticorpos naturais poliespecíficos, pela imunidade celular dos linfócitos intra epiteliais e pelas células *Natural Killer* (NK). A resposta *imune específica* compreende a resposta imune humoral com a produção de imunoglobulinas das classes IgA (S - IgA), IgM (S - IgM), produzidas pelo sistema imunológico das mucosas (MALT), imunoglobulinas da classe IgG (S-IgG) de origem sistêmica e pela resposta imune celular, com a produção de linfócitos T citotóxicos (LT-CD8) e linfócitos T auxiliares (LT-CD4) (Bélec, 2002).

## Resposta Imune Inespecífica ou Inata

### **Mucosa Vaginal**

A mucosa vaginal íntegra é a primeira barreira física e anatômica, de suma importância, a ser transposta pelo agente agressor. Histologicamente, ela é constituída por epitélio escamoso pluriestratificado e não queratinizado. Possui três camadas distintas: a superficial, transicional e intermediária, sendo cada uma delas composta por aproximadamente dez fileiras de células epiteliais escamosas. Abaixo dessas encontramos as camadas parabasais e basais, contendo uma ou duas camadas

de células epiteliais colunares. A lâmina basal, encontrada abaixo do epitélio basal, possui um sistema de canais intercelulares. Este sistema permite a migração de líquidos, macromoléculas e células da lâmina basal para o lúmen vaginal e vice-versa. A lâmina basal da vagina humana contém macrófagos, linfócitos, plasmócitos, células de Langerhans, eosinófilos e mastócitos que possivelmente participam direta ou indiretamente na defesa contra os microrganismos patogênicos.

O epitélio vaginal está sob influência das alterações hormonais do ciclo menstrual. O estrógeno induz mitoses nas camadas basais e parabasais atingindo seu máximo na fase folicular, resultando no espessamento epitelial, capaz de conferir maior proteção física nesta fase. Os níveis de linfócitos interepiteliais aumentam na fase lútea. No período ovulatório as concentrações de plasmócitos também aumentam. A influência da progesterona torna os canais interepiteliais 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 fortemente que a mucosa vaginal é capaz de arquitetar uma resposta imune local para produção de anticorpos (Witkin, 1993).

### **Muco Cervical**

O muco cervical produzido localmente pelas células glandulares do canal endocervical é constituído por uma camada viscoelástica de polímeros glicídicos 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).

Os restos celulares, os microrganismos e os complexos imunes são expelidos mecanicamente para o meio exterior, num transporte lento e contínuo do líquido cérvico-vaginal. No período ovulatório o muco cervical frouxo favorece a ascensão dos espermatozoides. Neste período o muco não se opõe como obstáculo físico absoluto contra bactérias ou vírus, porém os elementos figurados (hemácias e células epiteliais) encarregam-se de transportar estes microrganismos através do fluxo descendente. Apesar de estes mecanismos protetores serem eficientes, alguns microrganismos conseguem transpor estas barreiras. Os vírus podem ser encon-

trados na forma complexada, aderidos aos anticorpos naturais ou adquiridos, formando imunocomplexos capazes de transpor estes mecanismos protetores (Bélec, 2002). Outros microrganismos oportunistas, como o *Trichomonas vaginalis*, conseguem ascender às vias genitais mais altas por sua capacidade biológica de aderir aos espermatozoides, através de vilosidades ou *pili* (Petrin et al., 1998). A *Neisseria gonorrhoeae*, através da produção de uma endotoxina, imobiliza os cílios das tubas, evitando sua eliminação fisiológica (Tramont & Boslego, 1987).

O papel protetor das substâncias antimicrobianas presentes no muco cervical pode ser evidenciado pela atividade dos polipeptídeos cervicais vaginais na inibição do crescimento da *Escherichia coli*. Valore et al. (2002), observaram um efeito sinérgico na combinação entre lisozima/ lactoferrina, na ação antimicrobiana para a inibição da *E. coli*.

### Lactobacilos

O conteúdo vaginal em mulheres adultas e saudáveis é composto por uma microbiota variada, das secreções das glândulas de Bartholin e Skene, do transudato do plexo submucoso, das células descamadas do epitélio vaginal, do muco cervical, dos fluidos tubários e endometrial e dos polimorfonucleares, além de substâncias como uréia, ácidos graxos, proteínas, carboidratos, água e eletrólitos (Tomioka & Bastos, 1996).

O equilíbrio da microbiota vaginal pode ser alterado por diversos fatores como atividade sexual, medicamentos, alterações hormonais, uso de contraceptivos, diabetes, imunossupressão e duchas vaginais. Desde o trabalho de Döderlein, em 1892, muitas descrições da microbiota foram publicadas. A definição de flora normal ainda está sob discussão e parece não haver consenso entre os autores. O estudo da flora depende da população selecionada (gestantes, pós-menopausa, indígenas, etc), da porção anatômica em estudo (colo ou vagina) e das técnicas de coleta, cultura e identificação utilizadas (Mårdh, 1991). Devido à complexidade e variabilidade das metodologias empregadas nos estudos, encontramos na literatura uma grande variedade de bactérias no trato genital de mulheres saudáveis e assintomáticas (Priestley et al., 1997).

Apesar das diferenças entre os estudos da flora vaginal, os lactobacilos são os microrganismos predominantes no colo e vagina de mulheres adultas e saudáveis (grávidas ou não). Os principais lactobacilos encontrados na microbiota vaginal são os *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* e *Lactobacillus jensenii* (Mårdh, 1991).

Os lactobacilos oferecem uma proteção natural à mucosa vaginal contra as adversidades bi-

ológicas que podem agredir esse ecossistema. Muitos mecanismos já conhecidos atuam produzindo ácidos orgânicos e substâncias antimicrobianas como peróxido de hidrogênio, biosurfactantes e bacteriocinas (Lapargneur & Rousseau, 2002). Simões et al., 2001, revisaram os principais aspectos das bacteriocinas produzidas pelos lactobacilos e sua função no ser humano, evidenciando assim, o papel preponderante destas substâncias na prevenção contra infecções do TGIF.

Além de competir por nutrientes e receptores, os lactobacilos possuem também a propriedade de inibir o crescimento, adesão e difusão de microrganismos patogênicos (Lapargneur & Rousseau, 2002).

Vários trabalhos têm demonstrado o papel preponderante dos lactobacilos, como mecanismo natural de defesa contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), como a presença dos *Lactobacillus acidophilus* na microbiota de mulheres saudáveis, capazes de destruir o HIV. Além disso, os *Lactobacillus* também são responsáveis pela ativação dos linfócitos T e pelo aumento na produção do Fator de Necrose Tumoral (TNF), das citocinas e do fator transcricional do NF- $\kappa$ B dos monócitos que, possivelmente, influem na defesa fisiológica vaginal contra o HIV-1 (Klebanoff et al., 1999).

### pH vaginal

Durante as diversas etapas na 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, diminuindo o 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. Isto é um mecanismo importante de proteção para o feto, durante o trabalho de parto (Tomioka & Bastos, 1996).

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 média de ácido láctico é de 3,0 mmol/L. Valore et al., 2002, demonstraram claramente a inibição do crescimento da *E. coli*, graças ao efeito do pH, em presença de ácido láctico.

A diminuição do ácido láctico no meio vaginal torna o pH cérvico-vaginal menos ácido, o que favorece muito a instalação de microrganismos patogênicos e oportunistas, como a *Gardnerella vaginalis*, a *Prevotella bivia* e o *Peptostreptococcus*, envolvidos na etiologia da Vaginose Bacteriana (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). Em meio básico as proteases produzidas pelo *T. vaginalis* tornam-se relativamente mais ativas, desencadeando processo que facilita a aderência do parasita às células do hospedeiro e permitindo a agressão ao epitélio escamoso da vagina (Garber, 1989).

### Células Fagocíticas

No TGIF, os principais fagócitos são os macrófagos, as células de Langerhans e as células dendríticas. Estas células foram identificadas em amostras cirúrgicas da tuba uterina, endométrio, endocérnix e vagina (Beckermam, 2000). As células de Langerhans estão presentes em menor concentração na lâmina própria do epitélio vaginal e em maior concentração no colo uterino (Witkin, 1993). Elas se modificam sob a influência das alterações hormonais do ciclo menstrual e das alterações cíclicas do epitélio vaginal. As células de Langerhans são derivadas da medula óssea e se acumulam nos locais de inflamação. Elas são capazes de expressar receptores celulares de superfície para a região constante (Fc) da Imunoglobulina G (IgG) e para o componente C3 do complemento. Na superfície das células de Langerhans estão presentes os antígenos de histocompatibilidade da classe II (HLA - DR), permitindo que estas células apresentem antígenos aos linfócitos T CD4, iniciando, assim, uma resposta imune específica. Em ratas ficou evidenciada a absorção de proteínas pelas células de Langerhans. Este fato sugere que estas células, também chamadas de células apresentadoras de antígenos (CAA), transportam antígenos do lúmen vaginal para as regiões dos nódulos linfáticos. Em macacos, é relevante a observação de que o HIV e o vírus da imunodeficiência do macaco (SIV) podem infectar as células de Langerhans. Este fato ocorre devido à habilidade do HIV e do SIV de se ligarem ao HLA-DR e/ou fração Fc dos anticorpos IgG ou receptores de complemento, presentes na superfície das células de Langerhans. A migração das células de Langerhans e dos macrófagos aos linfonodos regionais seria um mecanismo de progressão contra a infecção pelo HIV, a partir de uma infecção localizada (Witkin, 1993).

Na infecção pelo *Papilomavírus Humano* (HPV), as células de Langerhans ativadas são capazes de identificar antígenos do HPV dentro das células infectadas e apresentá-los ao linfócito T nos linfonodos. Os linfócitos T citotóxicos (CD8), juntamente com as células NK ativadas, retornam ao local da infecção para destruir as células infectadas pelo HPV. Os efeitos combinados dessas defesas realizadas pelo organismo resultam

em diminuição no tamanho da lesão pelo HPV e contribuem para sua eliminação. Este mecanismo está presente independentemente do vírus ser de baixo ou alto risco e independe também da localização da lesão, seja ela na vulva, vagina, cérvix ou ânus (Coleman et al., 1994).

### Reação Inflamatória e Citocinas

A reação inflamatória no TGIF ocorre quando o antígeno alcança a submucosa cervical ou vaginal, com aumento no influxo do número de fagócitos para o local da infecção (Beckermam, 2000). A migração dos leucócitos, principalmente os leucócitos polimorfonucleares (PMN) neutrófilos, do córion para a superfície da mucosa vaginal, é ativada por substâncias conhecidas como citocinas. As citocinas como a interleucina -8 (IL-8) e o interferon- $\beta$  (INF- $\beta$ ) são produzidos pelas células epiteliais, enquanto o interferon -  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) é produzido pelos linfócitos T CD4+, T CD8+ e pelas células NK. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6, e o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) são produzidos pelas células epiteliais e imunitárias (Bélec, 2002).

As citocinas são peptídeos ou glicoproteínas que atuam como sinais intercelulares, regulando a resposta imune e inflamatória. A IL-1, produzida principalmente pelos macrófagos, estimula a produção de outras citocinas importantes como a IL-2, IL-4, IFN - $\alpha$ , IL-6, IL-8, Fator de Estimulação de Colônias - Granulócitos e Monócitos (GM-CSF) e o TNF (Loja & Monteiro, 2001).

A inflamação propicia o acúmulo e ativação de células fagocitárias no local da agressão, o que contribui para eliminar os microrganismos. Ela também é essencial para a restauração dos tecidos, através do processo de cicatrização. A inflamação, através da síntese de citocinas pelos fagócitos ativados, também é fundamental para o estabelecimento e ativação da resposta imune específica. Os microrganismos, seus antígenos e as células que fagocitam antígenos, que não são destruídos no local, são drenados pelos vasos linfáticos até o linfonodo mais próximo. Neste órgão, os macrófagos reconhecem e processam estes microrganismos, apresentando-os aos linfócitos T ou B. Este fenômeno é essencial para desencadear a resposta imune específica e, conseqüentemente, a produção de anticorpos e ativação de linfócitos. Os anticorpos produzidos neutralizam os microrganismos ou suas toxinas, aumentando a capacidade dos fagócitos de interiorizar e destruir os microrganismos através do processo de opsonização. Os linfócitos ativados, alguns citotóxicos para as células infectadas, liberam citocinas que ativam os macrófagos, aumentando seu potencial microbicida (Nairn, 1998).

Porém, em alguns casos, o processo inflamatório acentuado, provocado por alguns microrganismos (como o *T. vaginalis*), pode ocasionar microulcerações que facilitam a ascensão e infecção pelo HIV (Pettrin et al., 1998).

Na infecção pelo HPV, os macrófagos e os monócitos, quando ativados, liberam citocinas como INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e várias interleucinas que participam dos mecanismos de reconhecimento deste agente infeccioso pelo organismo (Cox, 2003).

Os interferons, IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  e o IFN  $\gamma$  apresentam elevada atividade como fatores de crescimento e de imunoregulação. Os IFNs possuem atividade antiviral, sendo que os IFNs  $\alpha$  e  $\beta$  têm sido utilizados na terapêutica de doenças virais como *Herpes* vírus tipo II, condiloma acuminado e na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (Loja & Monteiro, 2001).

### Sistema Complemento

O sistema complemento é composto por mais de trinta proteínas que podem estar solúveis no plasma ou ligadas à superfície de macrófagos e 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, agindo em cascata, transformando enzimas plasmáticas inativas em fragmentos peptídicos, biologicamente ativos (Nairn, 1998).

As três vias de ativação do complemento (clássica, da lectina e 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).

### Defesas Pré-ímmunes

As defesas pré-ímmunes do trato genital feminino, ainda pouco conhecidas, são representa-

das por componentes humorais e celulares que realizam uma vigilância permanente contra os possíveis agentes infecciosos. Este tipo de defesa controla a microbiota saprófita. Ela age imediatamente após a agressão microbiana, ativando o sistema imune específico (Bélec, 2002).

Os principais anticorpos naturais presentes nos fluidos do corpo, e que compõem as secreções produzidas pelo organismo, são as imunoglobulinas S-IgA, IgG e S-IgM. Elas são produzidas principalmente pelas células B, neste caso denominadas B1. Os anticorpos naturais igualmente reagem com numerosos constituintes exógenos microbianos. Eles são capazes de exercer uma defesa rápida e independente do contato anterior com os antígenos microbianos. Este sistema de vigilância pré-ímmune é limitado por uma atividade fraca de anticorpos naturais e pela existência de um reconhecimento inadequado dos agentes patogênicos infecciosos como certas toxinas e adesinas (Bélec, 2002).

A imunidade natural das mucosas é constituída por uma sub-população de linfócitos T intra-epiteliais como os linfócitos TCR $\gamma\delta$  e células NK. Células NK CD16+ foram identificadas nas mucosas e na tuba uterina. Estas células são capazes de reconhecer e destruir, por citólise, as células que exprimem antígenos estranhos em sua superfície, como as células epiteliais infectadas por vírus. Elas também participam de outras funções intrínsecas de defesa da mucosa contra as infecções, como a manutenção da integridade da mucosa e a regulação da expressão das células B produtoras de S-IgA. As células NK realizam uma vigilância imunitária permanente contra as células anormais ou lesadas. Elas são extremamente importantes na maturação e regulação do sistema imune. A atividade citotóxica inata destas células é capaz de desempenhar um papel essencial na defesa dos estágios iniciais de infecção nas mucosas (Bélec, 2002). O papel preponderante das células NK ficou evidente através de estudos realizados no trato genital de ratas, onde estas células foram responsáveis pela produção precoce da INF- $\gamma$  e pela ativação e resposta das células T CD4 (+) do tipo Th1, no controle da infecção pela *Chlamydia trachomatis* (Tseng & Rank, 1998).

### Resposta Imune Específica ou Adaptativa

A resposta imune específica difere da resposta imune inespecífica pela especificidade e pela memória imunológica. Esta imunidade mediada pelos linfócitos T (timo-dependente), representados pelos linfócitos T *helper* ou auxiliares (CD4) e pelos linfócitos

T citotóxicos (CD8) e pelos linfócitos B (bursa equivalente), irão promover um tipo de imunidade mais eficaz e duradoura (Loja & Monteiro, 2001).

Um antígeno pode ser identificado e capturado pelas células apresentadoras de antígenos, como por exemplo os macrófagos. Os antígenos capturados reaparecem na superfície dos macrófagos complexados com proteínas codificadas pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC), onde são apresentados aos linfócitos T. Os complexos antígeno-MHC são reconhecidos por receptores específicos existentes na superfície das células T (TCR) e estas células produzem várias citocinas que induzem proliferação clonal. Ocorre, então, a ativação da resposta imune celular e humoral (Nairn, 1998).

Na ativação da resposta imune celular, o complexo antígeno-MHC da classe II é reconhecido pelos linfócitos T auxiliares (CD4) e o complexo antígeno-MHC da classe I é reconhecido pelos linfócitos T citotóxicos (CD8) (Nairn, 1998). Através das diferentes citocinas produzidas, os linfócitos T ajudam os linfócitos B a produzirem anticorpos, sendo capazes de reconhecer e destruir células infectadas por vírus ou células neoplásicas. Além disso, ativam as células fagocitárias, organizam e controlam a qualidade e o nível da resposta imune específica. Cada linfócito possui apenas um tipo de receptor para antígeno, porém, como há vários clones de células, há uma grande diversidade de receptores antígeno-específicos (TCRs) (Loja & Monteiro, 2001).

Na ativação da resposta imune humoral, os linfócitos T auxiliares (CD4) reconhecem o antígeno do patógeno complexado com proteínas MHC da classe II sobre a superfície dessa célula de apresentação de antígeno (macrófago ou célula B) e, a seguir, produzem linfocinas que ativam as células B. Estas células, quando ativadas, proliferam e se diferenciam em plasmócitos que, em seguida, produzem imunoglobulinas específicas, os anticorpos das classes IgG, IgM, IgA, IgE e a IgD. As principais funções de defesa do hospedeiro, através dos anticorpos, incluem a neutralização das toxinas e dos vírus e a opsonização, que facilita a captação dos antígenos por células fagocíticas (Nairn, 1998).

As imunoglobulinas ou anticorpos são um grupo de glicoproteínas produzidas em grande parte pelos plasmócitos, que se desenvolvem a partir de células B precursoras. Essas imunoglobulinas estão presentes no soro ou nos líquidos tissulares e na superfície das células B. O reconhecimento de antígenos é o ponto central da resposta imune adaptativa específica. Dois diferentes tipos de moléculas estão envolvidos nesse processo: as imunoglobulinas de superfície IgD e IgM. A capacidade que essas moléculas têm para reconhecer um vasto número de antígenos diferentes deve-se ao intenso rearranjo gênico. É preciso que haja contato entre o antígeno e a célula B, através da

imunoglobulina específica, para que ocorra ativação, proliferação e diferenciação da célula B em plasmócito (Loja & Monteiro, 2001).

A IgA representa aproximadamente 15% das imunoglobulinas séricas, sendo considerada a principal imunoglobulina das secreções. Há pelo menos duas subclasses, a IgA1 e a IgA2. Elas constituem as imunoglobulinas predominantes do sistema imune das mucosas. A IgA secretora (S-IgA) possui um importante papel protetor das mucosas contra a penetração de agentes microbianos, virais e alérgenos (Loja & Monteiro, 2001).

A defesa contra os microrganismos que penetram pelas mucosas é realizada pelos anticorpos, principalmente a IgA, que é produzida no Sistema Imunológico das Mucosas (MALT) e secretada através do epitélio mucoso no lúmen dos órgãos. Nas secreções mucosas, a IgA liga-se a microrganismos e toxinas presentes no lúmen, neutralizando-os e bloqueando sua entrada no hospedeiro. O MALT é constituído por uma coleção de linfócitos e células acessórias, geralmente organizadas em discretas estruturas anatómicas semelhantes a folículos linfóides que estão localizados sob o epitélio das mucosas. A IgA secretada é transportada através das células epiteliais ao lúmen por um receptor específico de Fc de IgA, denominado receptor poli-Ig. Da lâmina própria, a IgA sérica é capturada pelo pIgR para ser transportada através do epitélio. Este complexo é endocitado pelas células epiteliais e transportado ativamente em vesículas para a superfície das mucosas, quando o domínio extracelular do pIgR é clivado proteoliticamente, e a IgA liberada nas secreções (Brandtzaeg, 1997).

A distribuição dos componentes imunes humorais no TGIF, principalmente das imunoglobulinas das classes IgA, IgA-S e IgG está representada na Figura 1. A variação das quantidades e da distribuição destas imunoglobulinas nos diferentes órgãos, está associada a mecanismos indutores e reguladores de respostas locais ainda pouco conhecidos (Brandtzaeg, 1997).

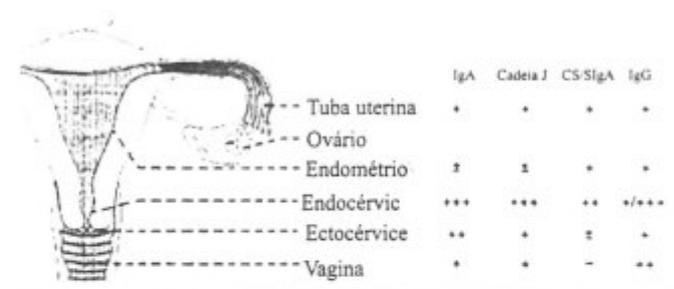


Figura 1 - Representação esquemática da distribuição dos componentes imunes humorais no trato genital feminino humano normal. Classificação: pobre (+/-), moderada (+), grande (++) , abundante (+++).  
Fonte: adaptado de Bjerkke, Brandtzaeg (1993); Brandtzaeg et al (1993), Kuttech, Mestecky (1994), Crowley, Nowick et al. (1995), apud Brandtzaeg (1997).

As imunoglobulinas das classes IgA, IgG e IgM podem estar presentes em quantidades variadas no trato genital feminino. A predominância das imunoglobulinas da classe IgA pode oscilar entre 67 e 79% nos diferentes órgãos. Esta alta prevalência evidencia o papel preponderante que as IgA exercem na proteção imunológica local (Brandtzaeg, 1997).

Vários trabalhos na literatura têm demonstrado a importância das respostas imunes celular e humoral contra as DSTs.

Wilson, 2003, demonstrou a importância da resposta mediada pelas células Th1 contra a *C. trachomatis*. Coleman et al., 1994, revelaram o aumento na prevalência da infecção pelo HPV em pacientes com deficiência imunológica de células T pela presença de células T CD4 e CD8 nos locais de regressão espontânea dos condilomas e das verrugas cutâneas. Os trabalhos de Simpson et al., (1999) revelaram o papel preponderante das células T CD4 e CD8 na defesa contra a infecção pela *N. gonorrhoeae*.

Os linfócitos Th1 também exercem um importante papel na resposta imune celular contra o *Treponema pallidum*. O antígeno endoflagelar protéico TpN37 obtido do *T. pallidum* e testado em coelhos, parece contribuir significativamente para indução da resposta imune celular mediada pelas citocinas produzidas por linfócitos Th1, exercendo um importante papel na eliminação do *T. pallidum* presente nas lesões destes animais (Arroll et al., 1999).

A resposta imune local contra a candidíase vaginal, principalmente aquela mediada pelos linfócitos T CD4 (+), pode ser conhecida através dos estudos de Ghaleb et al., (2003). Eles demonstraram o mecanismo de defesa celular, quando são transferidas células T provenientes de ratas previamente infectadas e imunes, e de ratas não imunes, para ratas infectadas. Os animais que receberam as células T provenientes de ratas imunes, mostraram significativa queda na infecção pela *Candida* quando comparadas com ratas que receberam células T provenientes de ratas não imunes. A evidência do papel dos linfócitos T, principalmente dos linfócitos T CD8 (+), pode ser observada na secreção vaginal em ratas, analisando-se o aumento e a persistência destas células de 24 a 48 h após serem infectadas por *Candida* (Ghaleb et al., 2003).

Certas condições patogênicas também realçam a importância da imunidade celular para a resistência à *C. albicans*. A candidíase cutânea ou sistêmica desenvolve-se principalmente em indivíduos com malformação congênita do timo, havendo famílias com determinados defeitos genéticos na imunidade celular que apresentam suscetibilidade aumentada à *Candida*. A relação do sistema imunológico com a gênese da afecção parece residir numa deficiência antígeno-específica na função dos linfócitos T, ou seja,

estes linfócitos apresentariam redução em sua reatividade aos antígenos da *Candida*. Esta menor reatividade seria decorrente da produção de prostaglandina E2 (Pg E2) pelos macrófagos do indivíduo, o que bloquearia a proliferação linfocitária, provavelmente pela inibição da síntese de IL-2. A função anormal destes macrófagos seria resultante da ação de anticorpos IgE anti-*candida* ou algum outro fator sérico não identificado. Assim, o próprio sistema imune humoral acabaria agindo como inibidor da resposta citotóxica celular (Witkin et al., 1986).

O papel protetor, desempenhado pelo sistema imune humoral e celular, contra o *Herpesvírus* (HSV) em humanos, ainda é pouco conhecido; porém, vários estudos com animais experimentais têm sido desenvolvidos. A avaliação da resposta imune humoral tem revelado que os anticorpos produzidos precocemente no curso da infecção, normalmente não previnem sua recorrência. Provavelmente, isto ocorre, pois estes anticorpos devem inativar o vírus extracelular, enquanto a replicação viral intracelular e a transferência de célula a célula de novos vírus ainda continua acontecendo. A resposta imune humoral parece estar relacionada com diminuição na severidade da doença, pois as recorrências são geralmente menos graves que a infecção primária. A resposta imune celular também desempenha um papel importante na manifestação da infecção herpética, principalmente nas infecções recorrentes prolongadas e severas em pacientes cuja imunidade celular está prejudicada. Em ratas o papel protetor desempenhado pelas IgGs na secreção vaginal foi maior que o da S-IgA, quando estas IgGs diminuíram significativamente a porcentagem de células epiteliais infectadas nestes animais (Parr & Parr, 1997).

Vários trabalhos têm mostrado a participação efetiva da resposta imune celular e humoral contra o HIV em indivíduos soronegativos altamente expostos ao vírus. A presença de anticorpos das classes IgA, IgG e IgM contra o HIV-1 e também altos níveis de citocinas reguladas pelos linfócito T, em pequena porcentagem de mulheres africanas soro-negativas (porém, altamente expostas ao vírus HIV-1) sugere que a resistência ao HIV-1 pode envolver uma resposta cérvico-vaginal específica, através da produção de anticorpos em associação com outros fatores, como a produção local de citocinas supressoras (Bélec et al., 2001). A detecção da IgA na urina e no lavado vaginal, apenas em mulheres HIV negativas altamente expostas ao vírus de seus parceiros HIV positivos, e o aumento na IL-2, observado em 9 dos 16 HIV negativos expostos em 5 dos 16 HIV positivos e apenas em 1 dos 50 HIV negativos não expostos, sugerem que a compartimentalização da resposta

imune é possível nos humanos, aumentando a possibilidade de proteção exercida pela imunidade celular e humoral em indivíduos HIV negativos expostos ao vírus (Mazzoli et al., 1997).

Em indivíduos soropositivos, a produção de anticorpos específicos anti-HIV das diferentes subclasses de imunoglobulinas IgG, como a IgG1 e IgG3, foram avaliadas quanto a sua concentração no soro, saliva, secreção cérvico-vaginal, secreção seminal e na secreção retal. A presença do IgG1 anti-gp120 MN identificada nos indivíduos soropositivos em 100% no soro, nas secreções cérvico-vaginais e nas secreções seminais, 97% na saliva total e 75% na secreção retal demonstram a importância da resposta imune humoral nos diferentes fluidos mucosos dos indivíduos infectados pelo HIV-1 (Raux et al., 2000).

### Considerações Finais e Perspectivas Futuras

Apesar do avanço tecnológico alcançado nesse novo milênio, as DSTs continuam sendo um problema global de grandes proporções epidêmicas. Elas podem provocar conseqüências devastadoras no TGIF e no organismo como um todo. A infertilidade, o câncer e a imunodeficiência são alguns desses exemplos.

Atualmente, várias vacinas contra as diferentes DSTs estão em desenvolvimento pré-clínico ou clínico. Outros estudos têm demonstrado que a vacinação pode conferir uma proteção parcial, sugerindo que os mecanismos da resposta imune para proteção contra as DSTs são extremamente complexos e ainda pouco conhecidos.

A imunização intravaginal e intranasal em ratas, utilizando antígenos contra diferentes tipos de antígenos e seus subprodutos já vem sendo utilizada na produção de vacinas em fase experimental. Os resultados obtidos demonstraram imunização sistêmica, aumento na produção de IgG e IgA no útero e na vagina destes animais e, na imunização local (vaginal ou nasal), um aumento significativo na produção de IgA na secreção vaginal, quando comparados com animais do grupo controle, não imunizados (Russell et al., 1999).

A produção de vacinas contra as DSTs ainda constitui um desafio. O conhecimento da origem dos anticorpos no trato genital feminino e seus mecanismos de ação ainda precisa ser melhor explorado para que se obtenha sucesso na imunização contra os microrganismos patogênicos (Russell et al., 1999).

A avaliação da complexidade das respostas imunes contra as DSTs observadas *in vivo* e em animais experimentais, associada com uma aná-

lise criteriosa destes resultados pode oferecer subsídios para a futura elaboração de uma vacina eficaz. Entretanto, mais esforços para pesquisa e financiamento são necessários para atingir a proteção de um número significativo de indivíduos da população mundial. Os pré-requisitos para produção de uma vacina eficaz consistem em que ela deve atuar contra várias DSTs ao mesmo tempo, apresentando baixo custo e acesso tópico de aplicação via vaginal ou retal. As vacinas devem, de modo ideal, evitar reações negativas no organismo, com alterações da microbiota ou ação citotóxica. Além disso, para alcançar a vacina com efeito adequado, ainda é necessário conhecer melhor os mecanismos de evasão dos microrganismos patogênicos de TGIF, ou seja, os mecanismos que os microrganismos patogênicos utilizam para se preservar contra as defesas do organismo invadido.

O conhecimento dos mecanismos de defesa do TGIF é fundamental para o sucesso do tratamento, profilaxia e vacinação. O acúmulo do conhecimento sobre os diversos mecanismos deve progredir, fomentando pesquisas clínicas com foco na prevenção e controle definitivo ou ainda a erradicação das DSTs.

### Abstract

*Homeostasis maintenance in the female lower genital tract is performed by the different elements of the vaginal flora and by different defense mechanisms present in its secretion and mucosa. This is a review of the literature on the immune responses of the female lower genital tract against pathogenic microorganisms and on the local defense mechanisms, used by the vaginal flora, mainly against sexually transmitted diseases. Early nonspecific defense strategies, specific preimmune and immune defenses are reviewed. Nonspecific defenses are described, namely the vaginal epithelial barrier, cervical mucus, lactobacilli, vaginal pH, phagocytic cells, mucins and complement system. Nonspecific immune defense strategies, represented by cellular immune response (T CD4 and T CD8 lymphocytes) and humoral immune defense (IgA (S-IgA), IgM (S-IgM) immunoglobulins of the immune system of the mucous lymphoid tissue and IgG (S-IgG) immunoglobulin of systemic origin) are also presented.*

**KEYWORDS:** Immune response. Vaginitis. Defense. Vaginal microbiology.

## Leituras Suplementares

1. Arroll TW, Centurion-Lara A, Lukehart AS & Van Voorhis WC. T-cell responses to *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* antigens during the course of experimental syphilis infection. *Infect Immun* 1999; 67: 4757-63.
2. Beckerman KP. Reprodução e Sistema Imunológico. In: Stites DP, Terr AI & Parslov TG. *Imunologia Médica*. 9ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 473-86.
3. Bélec L, Ghys PD, Hocini H, et al. Cervicovaginal secretory antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) that block viral transcytosis through tight epithelial barriers in highly exposed HIV-1- seronegative African Women. *J Infect Dis* 2001; 184: 1412-22.
4. Bélec L. Defenses of the female genital tract against infection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31: 4S45-59.
5. Boskey ER, Telsch KM, Whaley KJ, et al. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect Immun* 1999; 67: 5170-5.
6. Brandtzaeg P. Mucosal immunity in the female genital tract. *J Reprod Immunol* 1997; 36: 23-50.
7. Coleman N, Birley HD, Renton AM, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 768-74.
8. Cox JT. Current understandings of the immune response to HPV infection of the vagina and cervix. In: 5<sup>th</sup> International Multidisciplinary Congress Eurogin (Abstract S10-02), 2003.
9. Garber GE, Lemchuk FLT. Characterization and purification of extracellular proteases of *Trichomonas vaginalis*. *Can J Microbiol* 1989; 35: 903-9.
10. Ghaleb M, Hamad M, Abu-Elteen KH. Vaginal T lymphocyte population kinetics during experimental vaginal candidosis: evidence for a possible role of CD8 (+) T cells in protection against vaginal candidosis. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 26-33.
11. Klebanoff SJ, Watts DH, Mehlin C, Headley CM. Lactobacilli and vaginal host defense: activation of the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat, cytokine production, and NF-Kappa B. *J Infect Dis* 1999; 179: 653-60.
12. Lapargneur JP, Rousseau V. Protective role of the duoderlein flora. *J Gynecol Obstet and Biol Reprod* 2002; 31: 485-94.
13. Loja C, Monteiro F. *Imunologia básica*. In: FEBRASGO. *Tratado de Ginecologia*. Bases Biológicas. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 55-61.
14. Mårdh PA. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1163-8.
15. Mazzoli S, Trabatloni D, Lo Caputo S, et al. HIV - Specific Mucosal and Cellular Immunity in HIV-Seronegative Partners of HIV - Seropositive Individuals. *Nat Med* 1997; 3: 1199-200.
16. Nairn R. *Imunologia*. In: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Microbiologia Médica*. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 82-99.
17. Parr EL, Parr MB. Immunoglobulin G is the main protective antibody in mouse vaginal secretions after vaginal immunization with attenuated herpes simplex virus type 2. *J Virol* 1997; 71: 8109-15.
18. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 300-17.
19. Priestley CJF, Jones BM, Dhar J, Goodwin L. What is normal flora? *Genitourinary Medicine* 1997; 73: 23-8.
20. Raux M, Finkielstejn L, Salmon-Céron D, et al. Igg subclass distribution in serum and various mucosal fluids of HIV Type 1 infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 583-94.
21. Russell MW, Hedges SR, Wu HY, et al. Mucosal immunity in the genital tract: prospects for vaccines against sexually transmitted diseases - a review. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 58-63.
22. Simões J, Ocaña V, Aroutcheva A, et al. Bacteriocinas produzidas por lactobacilos e sua importância para o trato genital feminino. *Femina* 2001; 29: 705-10.
23. Simpson SD, Ho Y, Rice PA, et al. T Lymphocyte response to *Neisseria gonorrhoeae* porin in individuals with mucosal gonococcal infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 762-73.
24. Tomioka E, Bastos AC. Infecções do trato genital inferior feminino. In: Veronesi R & Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1996. p. 1600-6.
25. Tramont EC, Boslego JW. Pathogenesis and management of Gonorrhoeae. *Adv Exp Med Biol* 1987; 224: 117-26.
26. Tseng CT, Rank RG. Role of NK Cells in early host response to chlamydial genital infection. *Infect Immun* 1998; 66: 5867-75.
27. Valore EVMS, Park CHBS, Igreti SLBS, Gans T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *A J Obstet Gynecol* 2002; 187: 561-8.
28. Wilson DP, Timms SP, Mcelman DL. A mathematical model for the investigation of the Th1 immune response to *Chlamydia trachomatis*. *Math Biosci* 2003; 182: 27-44.
29. Witkin SS, Hirsh J, Ledger WJ. A macrophage defect in women with recurrent *Candida vaginitis* and its reversal in vitro by prostaglandin inhibitors. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 790-5.
30. Witkin SS. Immunology of the vagina. *Clinic Obstet and Gynecol* 1993; 36: 122-8.