

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Luísa Gonzaga de Carvalho
Marília Samara Pereira Oliveira

**A RELAÇÃO ENTRE AS MOLÉCULAS DE HLA-G E DAS CÉLULAS *NATURAL*
KILLER NO CONTEXTO DO ABORTO RECORRENTE**

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2022

Luísa Gonzaga de Carvalho
Marília Samara Pereira Oliveira

**A RELAÇÃO ENTRE AS MOLÉCULAS DE HLA-G E DAS CÉLULAS *NATURAL*
KILLER NO CONTEXTO DO ABORTO RECORRENTE**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.
Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton
Santos.

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2022

Luísa Gonzaga de Carvalho
Marília Samara Pereira Oliveira

**A RELAÇÃO ENTRE AS MOLÉCULAS DE HLA-G E DAS CÉLULAS *NATURAL*
KILLER NO CONTEXTO DO ABORTO RECORRENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado
pela Banca Examinadora para obtenção do
Grau de Médico, no Curso de Medicina do
Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 13 de Junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton Santos (UNIPTAN)

Profa. Mestra Jéssica Naiara Lara

Prof. Richard Zanola Neves (UNIPTAN)

Profa. Dra. Larissa Mirelle de oliveira Pereira (UNIPTAN)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia PICO	10
Quadro 2 – Combinação de descritores e palavras-chave.....	11
Quadro 3 – Número de trabalhos associados ao tema conforme as fontes de pesquisa	12
Quadro 4 – Bibliografia de base	13
Quadro 5 – Causas do abortamento de repetição.....	14
Quadro 6 – Apontamentos acerca da relação do aborto com o HLA-G e as células Killer (NK)	14

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas da Metodologia conforme o modelo PRISMA	12
---	----

RESUMO

INTRODUÇÃO: a molécula HLA-G é comumente conhecida por sua participação na tolerância entre o sistema imunológico materno e o feto durante o processo de gestação. Estudos indicam que podem ocorrer abortos recorrentes devido à relação que se estabelece entre a molécula de HLA-G e as células *Natural Killer* (NK) no útero. **OBJETIVO:** compreender e atualizar os conhecimentos disponíveis sobre a atuação das moléculas de HLA-G e das células NK no contexto do desenvolvimento gestacional, especialmente no que diz respeito ao aborto de repetição. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e do tipo descritiva-exploratória. **RESULTADOS:** dentre as principais causas do aborto de repetição, têm-se anomalias cromossômicas parentais, causas anatômicas (uterinas), causas imunológicas (síndrome anticorpos antifosfolípidos), trombofilia hereditária, fatores endócrinos, infecções, tóxicos e fatores ambientais. Verificou-se que o HLA-G exerce papel imunomodulador, o que é crucial para limitar a resposta da mãe contra tecidos fetais semiallogênicos e fornecer um efeito protetor para o resultado da gravidez. Já as células uterinas NK realizam diferentes funções durante vários estágios críticos da gravidez que são necessários ao desenvolvimento sadio da gestação. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** confirmou-se que quanto menor é a presença das moléculas de HLA-G, maiores são as chances das células NK atuarem contra o desenvolvimento da gestação, que algumas anormalidades uterinas, além da idade materna avançada, uso de álcool e de outras drogas, e infecções maternas estão associadas ao aborto de repetição e que há uma relação entre a interrupção da gestação por conta das baixas taxas de HLA-G no útero materno e das altas quantidades das células *killer*.

Palavras-chave: Moléculas HLA-G. Células *Natural Killer*. Aborto Recorrente.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the HLA-G molecule is commonly known for its participation in the tolerance between the maternal immune system and the fetus during the gestation process. Studies indicate that recurrent miscarriages can occur due to the relationship established between the HLA-G molecule and Natural Killer (NK) cells in the uterus. **OBJECTIVE:** to understand and update the available knowledge about the role of HLA-G molecules and NK cells in the context of gestational development, especially with regard to repeat abortion. **METHODOLOGY:** this is a narrative review of the literature, with a qualitative and descriptive-exploratory approach. **RESULTS:** among the main causes of repeat abortion, there are parental chromosomal abnormalities, anatomical (uterine) causes, immunological causes (antiphospholipid antibody syndrome), hereditary thrombophilia, endocrine factors, infections, toxics and environmental factors. HLA-G has been found to exert an immunomodulatory role, which is crucial to limit the mother's response against semiallogenic fetal tissues and provide a protective effect for pregnancy outcome. Uterine NK cells perform different functions during various critical stages of pregnancy that are necessary for the healthy development of pregnancy. **FINAL CONSIDERATIONS:** it was confirmed that the lower the presence of HLA-G molecules, the greater the chances of NK cells acting against the development of pregnancy; that some uterine abnormalities, in addition to advanced maternal age, use of alcohol and other drugs, and maternal infections are associated with repeat abortion; and that there is a relationship between termination of pregnancy due to low rates of HLA-G in the maternal uterus and high amounts of killer cells.

Keywords: HLA-G molecules. Natural Killer Cells. Recurring Miscarriage.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA	10
3 RESULTADOS	12
4 DISCUSSÃO	16
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS.....	20

|A RELAÇÃO ENTRE AS MOLÉCULAS DE HLA-G E DAS CÉLULAS *NATURAL KILLER* NO CONTEXTO DO ABORTO RECORRENTE

[Luísa Gonzaga de Carvalho*
Marília Samara Pereira Oliveira†
Luiz Eduardo Canton Santos‡]

RESUMO

INTRODUÇÃO: a molécula HLA-G é comumente conhecida por sua participação na tolerância entre o sistema imunológico materno e o feto durante o processo de gestação. Estudos indicam que podem ocorrer abortos recorrentes devido à relação que se estabelece entre a molécula de HLA-G e as células *Natural Killer* (NK) no útero. **OBJETIVO:** compreender e atualizar os conhecimentos disponíveis sobre a atuação das moléculas de HLA-G e das células NK no contexto do desenvolvimento gestacional, especialmente no que diz respeito ao aborto de repetição. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e do tipo descritiva-exploratória. **RESULTADOS:** dentre as principais causas do aborto de repetição, têm-se anomalias cromossômicas parentais, causas anatômicas (uterinas), causas imunológicas (síndrome anticorpos antifosfolípidos), trombofilia hereditária, fatores endócrinos, infecções, tóxicos e fatores ambientais. Verificou-se que o HLA-G exerce papel imunomodulador, o que é crucial para limitar a resposta da mãe contra tecidos fetais semiallogênicos e fornecer um efeito protetor para o resultado da gravidez. Já as células uterinas NK realizam diferentes funções durante vários estágios críticos da gravidez que são necessários ao desenvolvimento sadio da gestação. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** confirmou-se que quanto menor é a presença das moléculas de HLA-G, maiores são as chances das células NK atuarem contra o desenvolvimento da gestação, que algumas anormalidades uterinas, além da idade materna avançada, uso de álcool e de outras drogas, e infecções maternas estão associadas ao aborto de repetição e que há uma relação entre a interrupção da gestação por conta das baixas taxas de HLA-G no útero materno e das altas quantidades das células *killer*.

Palavras-chave: Moléculas HLA-G. Células *Natural Killer*. Aborto Recorrente.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the HLA-G molecule is commonly known for its participation in the tolerance between the maternal immune system and the fetus during the gestation process. Studies indicate that recurrent miscarriages can occur due to the relationship established between the HLA-G molecule and Natural Killer (NK) cells in the uterus. **OBJECTIVE:** to understand and update the available knowledge about the role of HLA-G molecules and NK cells in the context of gestational development, especially with regard to repeat abortion. **METHODOLOGY:** this is a narrative review of the literature, with a qualitative and descriptive-exploratory approach. **RESULTS:** among the main causes of repeat abortion, there are parental chromosomal abnormalities, anatomical (uterine) causes, immunological causes (antiphospholipid antibody syndrome), hereditary thrombophilia, endocrine factors, infections, toxics and environmental factors. HLA-G has been found to exert an immunomodulatory role, which is crucial to limit the mother's response against semiallogenic fetal tissues and provide a protective effect for pregnancy outcome. Uterine NK cells perform different functions during various critical stages of pregnancy that are necessary for the healthy development of pregnancy. **FINAL CONSIDERATIONS:** it was confirmed that the lower the presence of HLA-G molecules, the greater the chances of NK cells acting against the development of pregnancy; that some uterine abnormalities, in addition to advanced maternal age, use of alcohol and other drugs, and maternal infections are associated with repeat abortion; and that there is a relationship between termination of pregnancy due to low rates of HLA-G in the maternal uterus and high amounts of killer cells.

Keywords: HLA-G molecules. Natural Killer Cells. Recurring Miscarriage.

* Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – Email: lulucarvalho1@hotmail.com

† Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – Email: mariliasamara40@yahoo.com.br

‡ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

1 INTRODUÇÃO

O estudo sobre o antígeno leucocitário humano (HLA-G) tem despertado interesse na área científica desde 1987, quando foi descrito pela primeira vez. Trata-se de uma molécula comumente conhecida pela participação na tolerância entre o sistema imunológico materno e o feto, uma vez que desempenha papel importante ao impedir a ativação de células fagocitárias contra o embrião. Sua expressão é característica do processo gestacional e mostra-se intensamente presente na placenta no primeiro trimestre¹.

Conforme Alves *et al.*^{2,3}, o HLA é codificado por um conjunto gênico localizado no braço curto (p) do cromossomo seis humano. De modo abrangente, os *loci* gênicos do HLA são reunidos em três classes (I, II e III) e são classificados de acordo com sua estrutura, função e localização. Os genes que compõem a classe I se responsabilizam pela codificação de moléculas de histocompatibilidade clássicas (ex.: HLA-A, HLA-B, HLA-C) e não clássicas (ex.: HLA-E, HLA-F, HLA-G.); os genes que fazem parte da classe II são mais complexos e codificam moléculas expressas em células apresentadoras de antígenos (ex.: linfócitos B, macrófagos e células dendríticas) e os genes de classe III codificam proteínas importantes como por exemplo, o fator de necrose tumoral e componentes do sistema complemento)^{2,3}.

Considerando que é a classe I o objeto de interesse deste trabalho, especificamente as moléculas HLA-G, Alves *et al.*² apontam que essas moléculas clássicas estão inseridas em todas as células nucleadas. Enquanto o HLA-E e HLA-F estão ligados aos tecidos fetais, o HLA-G se associa à interface materno-fetal⁴. Neste caso, trata-se de um elemento consideravelmente relevante para a tolerância da gestação.

Durante o processo gestacional, estudos indicam que podem ocorrer alterações na expressão de genes vinculados à HLA-G, o que pode estar relacionado com abortos recorrentes e insucessos reprodutivos, devido a relação que se estabelece entre a molécula de HLA-G e as células *Natural Killer* (NK) no útero⁵.

Desse modo, a presente pesquisa visou compreender e atualizar os conhecimentos disponíveis sobre a atuação das moléculas de HLA-G e das células NK no contexto gestacional, especialmente no que diz respeito ao aborto de repetição. Pretendeu-se considerar ainda, outras causas relacionadas ao aborto recorrente, de modo que seja possível ter uma visão mais ampla sobre o tema^{1,5}.

Estudar este assunto é relevante em pelo menos três perspectivas. Na primeira, tem-se a preocupação com a saúde da mulher e do bebê. Na segunda, tem-se o compromisso com o conhecimento científico, ou seja, por meio deste trabalho outros pesquisadores poderão lançar

sua visão e, quem sabe, ter um ponto de partida para outras investigações. Finalmente, espera-se que com conhecimentos atualizados, esse material possa incentivar a criação de novas políticas públicas de saúde como meios de prevenção e esclarecimentos sobre aborto recorrente.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa é caracterizada como uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e do tipo descritiva-exploratória que utilizou da estratégia P.I.C.O. para chegar à seguinte pergunta norteadora: qual é a relação entre os níveis de HLA-G, as células *killer* e a população feminina entre 20 e 40 anos inseridas no quadro do aborto de repetição?

De acordo com Young⁶, a Prática Baseada em Evidência (PBE) prevê metodologias e processos para a identificação de evidências acerca da efetividade de um certo tratamento, ou meio diagnóstico e ainda designa estratégias para avaliação da qualidade dos estudos e mecanismos para a implementação na assistência. Neste contexto, a busca de evidência requer adequada definição da pergunta de pesquisa e criação de estrutura lógica para a busca bibliográfica de evidências na literatura que facilitem e maximizem o alcance da pesquisa^{7,8}.

A PBE, conforme Young³, orienta que os problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou pesquisa, sejam organizados utilizando-se a estratégia PICO que representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho), de modo a inserir elementos fundamentais na construção da pergunta norteadora. Neste estudo, a estratégia P.I.C.O foi construída conforme mostrado no Quadro 1.

Quadro 1 – Estratégia PICO

Estratégia PICO	Abreviação	Descrição
População	P	Mulheres entre 20 e 40 anos com histórico de aborto de repetição.
Intervenção	I	Não se aplica.
Comparação	C	Mulheres entre 20 e 40 anos sem histórico de aborto de repetição.
Outcome (desfecho)	O	Relação entre os níveis de HLA-G, células <i>killer</i> e a população feminina entre 20 e 40 anos com histórico de aborto de repetição.

Fonte: Autoria própria.

Tendo em vista a reunião bibliográfica, tomou-se o modelo PRISMA como base. Nesta ótica, aceitou-se os estudos que apresentaram data de publicação entre 2007 e 2022 que, de preferência, fossem revisões bibliográficas, relatos de caso e estudos clínicos randomizados e que estivessem escritos em português ou inglês, com cobertura populacional composta por mulheres entre 20 e 40 anos e com registro de aborto de repetição.

Não foram aprovados para a bibliografia de referência desta pesquisa os estudos publicados antes de 2007; que não estivessem disponíveis em plataformas, portais ou bases científicas de forma gratuita; que foram redigidos em idiomas diferentes do português e inglês; que tratavam da população feminina de modo diferente da estabelecida para o perfil quanto à idade e histórico médico.

Para encontrar as pesquisas mais relevantes, consultou-se as bases PubMed, Lilacs, Medline e o Portal da BVS. Neste sentido, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde, escolheu-se os termos: “antígenos HLA-G”, “HLA-G *antigens*”, “células assassinas”, “killer cells”, aborto e abortion. O descritor aborto e a palavra-chave repetição foram combinadas utilizando-se do operador booleano AND de modo a delimitar o objeto satisfatoriamente, como se vê no quadro 2.

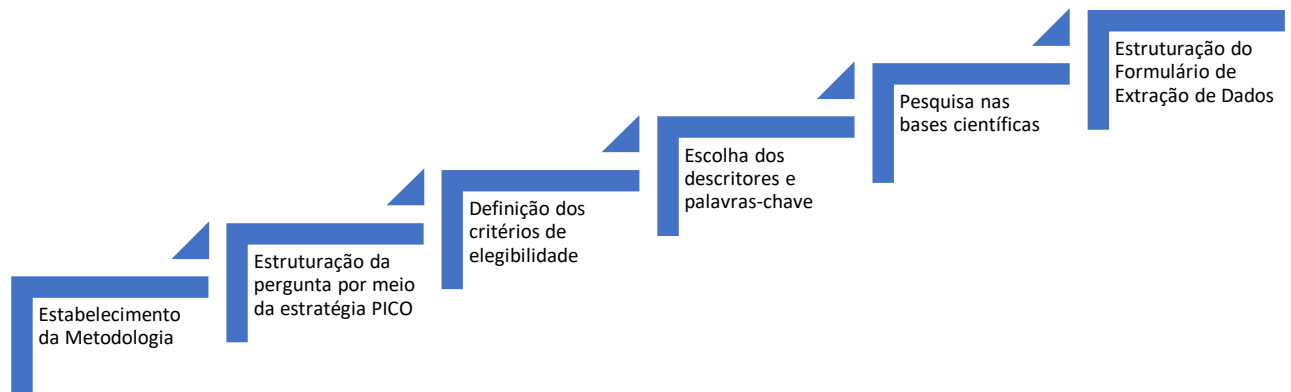
Quadro 2 – Combinação de descritores e palavras-chave.

Combinação de descritores
(antígenos HLA-G AND aborto) (HLA-G antigens AND abortion) (células assassinas AND aborto)

Fonte: Autoria própria

Uma vez que os materiais de referência foram reunidos, criou-se o Formulário de Extração de Dados, com o intuito de concentrar em um lugar as informações mais pertinentes para responder ao questionamento. Nesta esfera, estabeleceu-se campos como: título do estudo, nome dos autores, data de publicação, tipo de pesquisa, país de filiação, principais motivos apontados acerca da ocorrência de aborto de repetição; relação indicada entre o aborto de repetição e a reação imune e dados apresentados sobre a presença de HLA-G e células natural Killer uterinas no aborto de repetição. As etapas metodológicas utilizadas neste trabalho podem ser observadas na Figura 1.

Figura 1 – Etapas da Metodologia conforme o modelo PRISMA



Fonte: Autoria própria.

Como meio de síntese e apresentação dos resultados, recorreu-se à gráficos e quadros. Fazendo uso desses recursos, foi possível realizar comparações de modo mais assertivo, além de otimizar futuras consultas tanto na perspectiva dos pesquisadores quanto dos leitores em geral.

3 RESULTADOS

Durante a busca bibliográfica nos portais e bases de dados, verificou-se a existência de 346 trabalhos (n=346) associados ao tema. Destes, 183 se encontravam alocados na *Pubmed*, 138 no Portal Regional da BVS, e o remanescente na *Medline*, como mostrado no Quadro 2.

Quadro 3 – Número de trabalhos associados ao tema conforme as fontes de pesquisa

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	PubMed	183
2	Portal Regional da BVS	138
3	Lilacs	-
4	Medline	25

Fonte: conforme as plataformas em mar. 2022.

No que diz respeito à seleção dos trabalhos analisados, doze estudos foram levados em consideração. Apesar do número relativamente reduzido, as informações contidas neles estão

presentes em outros estudos também. Considerando que os pesquisadores selecionados foram capazes de reunir as informações mais pertinentes nos seus trabalhos, esses foram tomados como base. A maioria das pesquisas estavam publicadas em língua portuguesa, sendo do tipo revisão de literatura, artigo original, tese e dissertação. Outros dados estão presentes no Quadro 4.

Quadro 4 – Bibliografia de base

Nº	Pesquisa	Autoria e Data de Publicação	Tipo de Estudo	Idioma
1	O papel do complexo principal de histocompatibilidade na fisiologia da gravidez e na patogênese de complicações obstétricas	Alves <i>et al</i> ²	Revisão de literatura	Português
2	Aspectos da imunologia da gravidez	Sarafana <i>et al</i> . ⁵	Revisão de literatura	Português
3	Gestação: um desafio imunológico	Watanabe <i>et al</i> ⁹	Revisão de literatura	Português
4	Abortamento de repetição: diagnóstico, investigação e manejo inicial	Rauber <i>et al</i> . ¹⁰	Revisão de literatura	Português
5	<i>Expression of HLA-G and KIR2DL4 receptor in chorionic villous in missed abortion</i>	Bespalova <i>et al</i> . ¹¹	Artigo original	Inglês
6	Repertório dos genes <i>KIR</i> e polimorfismos dos genes <i>HLA-Cw</i> , <i>KIR2DL4</i> e <i>HLA-G</i> no abortamento recorrente	Vargas ¹²	Tese	Português
7	Aborto recorrente: das causas na mulher às consequências para o casal	Serrano <i>et al</i> ¹³	Dissertação	Português
8	<i>The regulation of ovary and conceptus on the uterine natural killer cells during early pregnancy</i>	Gong <i>et al</i> . ¹⁴	Revisão de literatura	Inglês
9	<i>Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Microenvironment X</i>	Xu <i>et al</i> . ³	Revisão de literatura	Inglês
10	<i>HLA-G: Function, polymorphisms and pathology</i>	Arnaiz-Villena <i>et al</i> . ⁴	Revisão de literatura	Inglês
11	<i>Immunologically active cells and infertility – Quantification of uterine Natural Killer cells in endometrial samples from patients with recurrent implantation failure</i>	Varga <i>et al</i> . ¹⁵	Estudo experimental	Inglês
12	<i>Role of Decidual Natural Killer Cells in Human Pregnancy and Related Pregnancy Complications X</i>	Zhang <i>et al</i> . ¹⁶	Revisão de literatura	Inglês

Fonte: Conforme os estudos.

A respeito dos dados fornecidos sobre as principais causas do aborto, encontrou-se, com maior menção, as anomalias cromossômicas e causas imunológicas. Outras informações pertinentes foram encontradas, tais como os fatores ambientais e infecções, como mostrado no Quadro 5. Dos autores relacionados, Vargas *et al.*¹² chamaram atenção para a faixa etária da mãe, uso de álcool e drogas, além das aspectos citados pelos demais autores.

Quadro 5 – Causas do abortamento de repetição

Nº	Autores	Relação das ponderações
1	Alves <i>et al.</i> ²	Não consta.
2	Sarafana <i>et al.</i> ⁵	Não consta.
3	Watanabe <i>et al.</i> ⁹	Não consta.
4	Rauber <i>et al.</i> ¹⁰	Anomalias cromossômicas parentais; síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e algumas anormalidades uterinas
5	Bespalova <i>et al.</i> ¹¹	Anomalias cromossômicas
6	Vargas ¹²	Idade materna avançada, uso de álcool e de outras drogas, infecções maternas, anormalidades uterinas, aberrações cromossômicas,
7	Serrano <i>et al.</i> ¹³	Anomalias Cromossômicas Parentais, causas anatômicas (uterinas), causas imunológicas (Síndrome anticorpos antifosfolípidos), trombofilia hereditária factores endócrinos, infecções, tóxicos e fatores ambientais.
8	Gong <i>et al.</i> ¹⁴	Causas anatômicas e imunológicas
9	Xu <i>et al.</i> ³	Anomalias Cromossômicas Parentais
10	Arnaiz-Villena <i>et al.</i> ⁴	Causas imunológicas
11	Varga <i>et al.</i> ¹⁵	Causas imunológicas e anormalidades uterinas
12	Zhang <i>et al.</i> ¹⁶	Não consta.

Fonte: Conforme os estudos consultados.

Apesar de não terem sido encontradas pesquisas em domínio público indicando especificamente as taxas das moléculas de HLA-G e das células NK, cinco dos trabalhos apontaram as implicações de ambos para a gestação e para o feto. A maior parte das considerações apontam para o papel que desempenham na imunidade gestacional e na tolerância biológica da gravidez. Os principais achados estão dispostos no Quadro 6.

Quadro 6 – Apontamentos acerca da relação do aborto com o HLA-G e as células Killer (NK) (Continua).

Nº	Autores	Considerações dos pesquisadores
1	Alves <i>et al.</i> (2007) ²	O complexo HLA e seus fatores regulatórios atuam em quase todas as etapas do desenvolvimento embrionário e são fundamentais no sucesso reprodutivo. Tipos específicos, bem como aumento ou diminuição da expressão de moléculas HLA marcam o desenvolvimento dos gametas, a clivagem embrionária, a formação do trofoblasto e do blastocisto, a implantação, desenvolvimento e sobrevivência fetal. Desequilíbrios nesta interação imune participam da fisiopatologia da maioria dos processos patológicos obstétricos, levando a riscos potencialmente fatais para a mãe e o conceito, ônus socialmente grave e temível ² .

Quadro 7 – Apontamentos acerca da relação do aborto com o HLA-G e as células Killer (NK) (Continua).

Nº	Autores	Considerações dos pesquisadores
2	Sarafana <i>et al.</i> ⁵	Durante a gravidez, o sistema imunitário materno é ativo e funcional. Existem diversos mecanismos subjacentes à tolerância materna do feto que permitem a implantação e a gestação bem-sucedida. A expressão de moléculas de HLA-G, HLA-E e HLA-C nas células do trofoblasto, o controlo da atividade citolítica NK através de receptores inibitórios, a expressão de proteínas reguladoras do complemento, a regulação do recrutamento de leucócitos e proliferação celular na interface materno-fetal e a supressão de linfócitos Th1 na decídua parecem ser constituintes essenciais do fenómeno de tolerância imunológica que ocorre entre o feto e a mãe durante a gestação ⁵ .
3	Watanabe <i>et al.</i> ⁹	O balanço Th1/Th2 e supressão das células NK (mantida pelo HLA-G e TGF- β 1, principalmente) é importante para manutenção da gestação. O HLA-G pode ser encontrado na placenta e no citotrofoblasto extraviloso sendo bom prognóstico para a gestação ⁹ .
4	Rauber <i>et al.</i> ¹⁰	A imunidade celular garante a implantação do blastocisto impedindo a sua rejeição pelo sistema imune materno (imunidade Th1 relaciona-se à rejeição do feto, a imunidade Th2 garante a permanência da gestação). Estudos sugerem um desequilíbrio entre a imunidade celular Th1/Th2 nas mulheres com AR. Por outro lado, fatores como fator inibidor de leucemia (LIF), fator inibidor da migração (MIF) e a molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1), responsáveis respectivamente pelo preparo do endométrio, pela receptividade uterina e pelo controle da resposta imune durante a gestação encontravam-se diminuídos nesse mesmo grupo. O estresse oxidativo, alterações no perfil de HLA-G, de macrófagos e de células <i>natural killers</i> (NK) também podem comprometer o desenvolvimento da placenta no início da gestação, estando associados ao AR, apresentando, essas últimas, valores 40% maiores nesse grupo de pacientes ¹⁰ .
5	Bespalova <i>et al.</i> ¹¹	A molécula HLA-G tem um papel de liderança no início e no prolongamento bem-sucedido da gravidez, implantação, placentação e desenvolvimento fetal. Esta molécula determina a resposta do corpo a tecidos estranhos, monitora a interação de todas as células imunocompetentes do corpo, reconhece células próprias e estranhas (incluindo as próprias alteradas), lançamento e implementação da resposta imune: durante o processo de implantação, no transplante de órgãos e tecidos estranhos, em doenças autoimunes, no desenvolvimento de câncer. A expressão seletiva de HLA-G na interface materno-fetal, onde as células NK são abundantes, implica um papel para KIR2DL4 durante a implantação e a placentação. Como modulador do sistema imunológico, os genes da classe HLA I têm efeito protetor em todas as fases de implantação, influenciando indiretamente as diversas partes do sistema imunológico responsáveis pela relação do sistema mãe fetal – dois organismos geneticamente diferentes ¹¹ .
6	Vargas ¹²	O alelo <i>HLA-G*010103</i> e o agrupamento alélico <i>HLA-G*0101A</i> (<i>HLA-G*010101</i> e <i>HLA-G*010106</i>) mostraram um efeito protetor contra o aborto de repetição. Em relação à deleção de 14 pares de bases do éxon 8 do gene <i>HLA-G</i> , o genótipo homozigótico para a ausência de deleção (14-14) mostrou um efeito protetor contra o RSA ¹² .
7	Serrano <i>et al.</i> ¹³	Um aumento da partilha de antígenos de histocompatibilidade (HLA) entre os progenitores foi também sugerido como responsável pelas perdas embriofetais recorrentes. Contudo, diversas investigações mostraram não existir diferença no grau de histocompatibilidade entre casais férteis e casais com aborto recorrente (RMITG,1994). O HLA-G é uma proteína expressa na superfície do citotrofoblasto que <i>in vitro</i> modifica a produção de citocinas pelas células mononucleares. Pensa-se que tem um papel imunoprotetor no desenrolar da gravidez, nomeadamente na lise mediada por células NK e vários estudos têm associado quer a deficiência de HLA-G, quer a presença de alguns polimorfismos (HLA-G 0104 e HLA-G 0105N) ao aborto recorrente ¹³ .

Quadro 8 – Apontamentos acerca da relação do aborto com o HLA-G e as células Killer (NK) (Conclusão).

Nº	Autores	Considerações dos pesquisadores
8	Gong <i>et al.</i> ¹⁴	Em geral, ovário e concepto podem regular a atividade das células uNK de maneira separada ou combinada. A desregulação das células uNK tem sido associada a implicações gestacionais, como perda recorrente de gravidez, pré-eclâmpsia e retardo de crescimento fetal. Dada a pouca compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese das doenças, as terapias atuais são todas especializadas para a desregulação hormonal das células uNK ¹⁴ .
9	Xu <i>et al.</i> ³	Três funções do HLA-G foram encontradas durante a gravidez. O HLA-G interage com ILT2 e KIR2DL4 em macrófagos e células NK para aumentar a produção de citocinas pró-angiogênicas e aumentar a invasão de EVT na decídua, promovendo assim a remodelação da artéria espiral. Além disso, o HLA-G se liga a ILT2, ILT4 e KIR2DL4 em células NK, células T e macrófagos, inibe a citotoxicidade de células NK e células T CD8+ e causa um aumento na porcentagem de células Treg na população e, assim, contribui para a tolerância imunológica. Além disso, o HLA-G em EVTs pode induzir a produção de fatores promotores de crescimento por células NK decíduais, regulando assim o crescimento fetal ³ .
10	Arnaiz-Villena <i>et al.</i> ⁴	O HLA-G desempenha um papel importante na gravidez. O papel imunomodulador desta molécula é crucial para limitar a resposta da mãe contra os tecidos fetais semiallogênicos e proporcionar um efeito protetor para o desfecho da gravidez. Durante a implantação dos embriões, a quantidade de transcritos de HLA-G aumenta, principalmente das isoformas HLA-G3 e HLA-G4, sendo HLA-G1 a isoforma mais expressa no trofoblasto. A concentração de HLA-G1 e HLA-G5 é aumentada duas ou cinco vezes em mulheres grávidas, contribuindo para uma modulação de citocinas maternas com um upregulation de citocinas anti-inflamatórias como IL-3, IL-4 e IL-10. Há uma expressão máxima das isoformas solúveis do HLA-G no terceiro mês de gestação no sangue periférico. Níveis indetectáveis de HLA-G durante as primeiras semanas de gravidez preveem uma gravidez complicada ⁴ .
11	Varga <i>et al.</i> ¹⁵	Um dos aspectos mais importantes do sucesso da gravidez é a intrínseca regulação imunológica necessária para a aceitação do embrião hemiallogênico. As células imunes mais numerosas na decídua são as células uterinas Natural Killer (uNK) ¹⁵ .
12	Zhang <i>et al.</i> ¹⁶	A revisão enfatiza o importante papel das células dNK durante toda a gravidez. Essas células realizam diferentes funções durante vários estágios críticos da gravidez. Nos estágios iniciais da gravidez, as células dNK não apresentam resposta citotóxica contra o embrião semiallogênico. células dNK interagem com ligantes HLA expressos em EVTs para deprimir a capacidade citotóxica das células dNK e mediar a tolerância imunológica na interface materno-fetal. Além disso, são reguladores-chave nos estágios iniciais da gravidez, pois secretam várias citocinas, tendo assim um papel fundamental na remodelação vascular, invasão do trofoblasto e desenvolvimento embrionário. As células NK também podem mudar para comportamento citotóxico e realizar defesa imunológica após infecção in utero por patógenos. No final da gestação, as células dNK são reativadas para quebrar a tolerância imunológica e induzir o parto. No entanto, a base molecular subjacente das células dNK para a transição de um estado citotóxico fraco para um estado robusto em diferentes estágios ainda não foi revelada ¹⁶ .

Fonte: Conforme os estudos consultados

4 DISCUSSÃO

A respeito da importância da molécula de HLA-G, Sarafana *et al.*⁵ e Watanabe *et al.*⁹ concordam com Alves *et al.*² ao mencionar essa molécula como fundamental na gravidez, mas

trazem a ressalva que a influência do HLA-G no progresso da gestação ainda não está completamente esclarecido. Ambos sugerem que as moléculas deste tipo estejam envolvidas na diferenciação do tecido fetal e auxiliem na inibição da ação das células T citotóxicas e NK (*Natural Killer*)².

Esta sugestão se encontra expressa também nas pesquisas de Rauber *et al.*¹⁰ e Bessalova *et al.*¹¹. Os trabalhos afirmam que as moléculas de HLA-G expressas pelas células do trofoblasto são cruciais para a imunidade do feto e que tanto o estresse oxidativo quanto as alterações no perfil de HLA-G de macrófagos e de células *natural killers* (NK) podem prejudicar o desenvolvimento da placenta no começo da gestação.

No caso das células NK, Sarafana *et al.*⁵ afirmam que estas compõem entre 60 e 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”⁵. De qualquer forma, Serrano *et al.*¹³ também apontam a forte relação entre a deficiência de HLA-G com abortos recorrentes.

De igual modo, Varga¹² e Zhang *et al.*¹⁶ apontaram que mulheres com abortos recorrentes possuíam números elevados de células NK no útero. O autor destacou e descreveu também que estas células se elevam em número e precedem a fase lútea, mas na fase da gravidez se diferenciam, e diminuem significativamente ao final da gestação, sendo quase nulas^{12,16,14}.

Nesta altura, é importante esclarecer que o Aborto Espontâneo Recorrente (AER) é uma síndrome composta por três ou mais episódios de aborto consecutivos e espontâneos. De modo geral, são as alterações cromossômicas dos fetos as maiores responsáveis por este fenômeno. Entretanto, na prática, apenas 50% da etiologia dos abortamentos são conhecidas¹².

De qualquer forma, conforme os estudos de Vargas¹² e Rauber *et al.*¹⁰, outras circunstâncias podem estar associadas ao aborto de repetição como, por exemplo, a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e algumas anormalidades uterinas, além da idade materna avançada, uso de álcool e de outras drogas, e infecções maternas.

No caso da idade materna avançada, Alves *et al.*¹⁷ revelam e reiteram que à medida em que os anos se passam, o risco do aborto é maior, especialmente em relação às idades superiores a 40 anos. Esse fenômeno ocorre por conta da diminuição da fertilidade da mulher com o passar dos anos, bem como a redução da qualidade dos óvócitos, podendo, ainda, haver alterações cromossômicas. Traina¹⁸ concorda e complementa que o uso de álcool e outras drogas são fatores de risco para o aborto devido às consequências que essas substâncias trazem para o organismo do bebê e da mãe, ou seja, trazem implicações negativas e agressivas para a saúde

da ambos. Além do aborto, o consumo de álcool e drogas, estimula outros quadros como, por exemplo, a síndrome alcoólica fetal, deficiências físicas, cognitivas e comportamentais.

Já na esfera das infecções maternas, o aborto espontâneo pode ocorrer por conta da transmissão materno-fetal. Para Adesse *et al.*¹⁹, as infecções associadas à respiração e ao trato urinário, por exemplo, apesar de demandarem atenção, não são tão graves. Entretanto, quando se entra no campo das infecções sexualmente transmissíveis (IST), os riscos são maiores, especialmente por afetarem diretamente e de forma potente a imunidade do feto. Dentre as ISTs, mais comuns, podem ser citadas a clamídia, a sífilis e a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), vinculado à Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS). Por outro lado, é válido destacar que infecções que não são transmitidas sexualmente também têm peso, como a rubéola e a toxoplasmose.

Ainda assim, os autores não descartam que haja consideráveis chances de que o baixo número de moléculas HLA-G no útero cria maiores condições para o ataque das células NK, haja vista que é por meio de sua alta concentração (de HLA-G) que a ativação das células NK ocorre, podendo levar a prejuízos para o embrião, como ponderado por Watanabe *et al.*⁹. Por meio da adequada interação do HLA-G com as etapas do desenvolvimento embrionário, a gravidez se torna bem-sucedida. Quando essa interação ocorre de modo apropriado, dá-se o desenvolvimento saudável dos gametas, clivagem embrionária, formação do trofoblasto e do blastocisto, a implantação, desenvolvimento e sobrevivência fetal. Em contrapartida, os desequilíbrios nessa dinâmica podem trazer riscos fatais para a mãe e o conceito.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa pesquisa esteve voltada para o conhecimento, discussão e atualização dos conhecimentos relacionados às moléculas de HLA-G e das células NK dentro do contexto do desenvolvimento da gravidez, especialmente no que diz respeito ao aborto de repetição. Nesse sentido, procurou-se reunir e relacionar as principais informações e considerações dos trabalhos de pesquisadores, partindo, majoritariamente, de revisões de literatura.

Assim, foram apresentadas neste trabalho, as características do conjunto gênico do HLA, com atenção especial à classe I, no qual se encontram as moléculas de HLA-G. Uma vez elucidados esses aspectos, adentrou-se nos méritos da relação entre estas moléculas e as células NK. Ainda que os trabalhos não tenham especificado a idade das populações analisadas – o que é uma limitação deste estudo –, verificou-se que quanto menor é a presença das moléculas de

HLA-G no processo gestacional, maiores serão as chances das células NK atuarem contra o desenvolvimento da gestação.

Em seguida, adentrou-se nas questões do aborto recorrente com o intuito de compreender não apenas o envolvimento das moléculas e células citadas anteriormente, mas também identificar outros possíveis fatores desencadeadores para o aborto de repetição. Verificou-se que algumas anormalidades uterinas, além da idade materna avançada, uso de álcool e de outras drogas, e infecções maternas estão associadas também.

De qualquer forma, pode-se inferir que há uma relação entre a interrupção da gestação por conta das baixas taxas de HLA-G no útero materno e das altas quantidades das células *killer*. Entretanto, como mencionado anteriormente, é fundamental que novos estudos sejam realizados, de modo que os conhecimentos nesse campo continuem sendo aprimorados.

REFERÊNCIAS

1. Brenol CV, Veit TD, Chies JAB, Xavier RM. O papel do gene e da molécula HLA-G na expressão clínica das doenças reumatológicas. 2012 Rev Bras Reumatol. [acesso em: 04 mar. 2022];52(1):82–91. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/hqtHwqVWqvghv3J7sP8NQJb/abstract/?lang=pt>.
2. 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. 2007 Rev Bras Saude Matern Infant. [acesso em: 20 mar. 2022];7(4):357–63. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/PHzYCryWF5TCzqvLmKKNsDD/?format=pdf&lang=pt>.
3. Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Microenvironment. 2020 Front Immunol. [acesso em: 17 mar. 2022];11(October):1–11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.592010/full>.
4. Arnaiz-Villena A, Juarez I, Suarez-Trujillo F, López-Nares A, Vaquero C, Palacio-Gruber J, *et al.* HLA-G: Function, polymorphisms and pathology. 2021 Int J Immunogenet. [acesso em: 01 abr. 2022];48(2):172–92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001562/>.
5. Sarafana S, Coelho R. Aspectos da imunologia da gravidez - artigo de revisão. 2007 Acta Med Port [acesso em: 30 mar. 2022];20:355–8. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/865>. Disponível em:
6. Young S. Evidence-based management: a literature review. 2002 J Nurs Manag. [acesso em: 07 fev. 2022];10(3):145–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11982781/>.
7. Nobre M, Bernardo W, Jatene F. Evidence based clinical practice. Part 1—well structured clinical questions. 2003 Rev Assoc Med Bras. [acesso em: 09 maio. 2022];49(4):445–9. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042004000600002&script=sci_abstract.
8. Bernardo W, Nobre M, Jatene F. Evidence-based clinical practice. Part II—Searching evidence databases. 2004 Rev Assoc Med Bras. [acesso em: 04 mar. 2022];50(1):104–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/p3kYDSB6g3xW8jVYTdG9CQP/?lang=pt>.
9. Watanabe MAE, Duarte-Garcia EC, Carvalho GG de, Matsubara NK, Vaitkevicius Ferreira AC, Zanluqui NG, *et al.* Gestação: Um desafio imunológico. 2014 Semin Ciências Biológicas e da Saúde. [acesso em: 27 mar. 2022];35(2):147. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-768383>.
10. Rauber F, Jacques G, Feier AP, Piccinini VL, Michel GG, Petracco R, *et al.* Abortamento de repetição: diagnóstico, investigação e manejo inicial. 2018 Acta Médica - Ligas Acad micas. [acesso em: 13 fev. 2022];39(1):335–48. Disponível em: <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-1/arquivos/pdf/28.pdf>.

11. Bessalova O, Bakleicheva M, Ivashchenko T, Tral T, Tolibova G, Kogan I. Expression of HLA-G and KIR2DL4 receptor in chorionic villous in missed abortion. 2020 Gynecol Endocrinol. [acesso em: 28 abr. 2022];36(S1):43–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305671/>.
12. Vargas RG. Repertório dos Genes KIR e polimorfismos dos Genes HLA-Cw, kir2dl4 e HLA-G no abortamento recorrente. 2009 Universidade Federal do Paraná. [acesso em: 12 maio. 2022]. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/27407?show=full>.
13. Serrano F, Nogueira I LJ. Aborto recorrente. 2011 Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa; [acesso em: 15 abr. 2022]. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/6992/1/Serrano%20F%C3%A1tima%20TD%202011.pdf>.
14. Gong H, Chen Y, Xu J, Xie X, Yu D, Yang B, *et al*. The regulation of ovary and coceptus on the uterine natural killer cells during early pregnancy. 2017 Reprod Biol Endocrinol. [acesso em: 07 fev. 2022];15(1):1–10. Disponível em: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-017-0290-1>.
15. Varga I, Lapidés L, Klein M, Babal P. Immunologically active cells and infertility - Quantification of uterine Natural Killer cells in endometrial samples from patients with recurrent implantation failure. 2022 Faseb J. [acesso em: 12 mar. 2022];36(S1):1–15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35555546/>.
16. Zhang X, Wei H. Role of Decidual Natural Killer Cells in Human Pregnancy and Related Pregnancy Complications. 2021 Front Immunol. [acesso em: 24 abr. 2022];12(August):1–14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34512661/>.
17. Alves NC de C, Feitosa KMA, Mendes MES, Caminha M de FC. Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos. 2017 Rev Gauch Enferm. [acesso em: 16 mar. 2022];38(4):e2017–42. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/sv9h8bdt75zgqKhgXwfSBmB/?format=pdf&lang=pt>
18. Traina E. Caso complexo - Abortamento: Maria do Socorro. 2018 UNIFESP. [acesso em: 16 mar. 2022] 2;4:1–6. Disponível em: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/pab/1/unidades_casos_complexos/unidade16/unidade16_ft_abortamento.pdf.
19. Adesse L, Silva KS da, Bonan C, Fonseca VM. Complicações do abortamento e assistência em maternidade pública integrada ao Programa Nacional Rede Cegonha. 2015 Saúde em Debate. [acesso em: 04 mar. 2022];39(106):694–706. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042015000300694.