

# A RESPOSTA IMUNE CELULAR DA MUCOSA VAGINAL ÀS VULVOVAGINITES

## *THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE FROM VAGINAL MUCOSA IN THE VULVOVAGINITIS*

*Paulo C Giraldo,<sup>1</sup> Sandra BN Feitoza,<sup>2</sup> Ana KS Gonçalves,<sup>3</sup>  
Maria da Conceição M Cornetta,<sup>4</sup> José Eleutério Junior,<sup>5</sup> Andréia R Tristão<sup>6</sup>*

### RESUMO

Nos últimos anos, após a epidemia de aids (síndrome da imunodeficiência adquirida), o estudo dos mecanismos de defesa vaginal têm se revestido de especial importância para a compreensão da fisiopatogênese das infecções genitais femininas. A resposta imune celular é talvez um dos principais mecanismos de proteção da mucosa vaginal mediante desenvolvimento de resposta imune local. Na placa basal do epitélio vaginal existem células de defesa (macrófagos, linfócitos, plasmócitos, células de Langerhans, eosinófilos e mastócitos) prontas para atuar. Os linfócitos são as principais células de defesa que migram pelos canais intercelulares, precedidos pelas células de Langerhans e pelos macrófagos para erradicar o microorganismo invasor. As células de defesa controlam o crescimento bacteriano e fúngico, mediante ativação de mecanismos de fagocitose. Havendo falha da imunidade celular, com a exposição da mucosa vaginal aos antígenos, pode ocorrer o desenvolvimento de infecções vaginais. Os autores revisam o tema enfatizando a importância da resposta imune adequada na manutenção do equilíbrio vaginal.

**Palavras-chave:** resposta imune celular, vulvovaginites, equilíbrio vaginal, células de defesa.

### ABSTRACT

After the aids (acquired immunodeficiency syndrome) epidemic, the mechanisms of vaginal defense have been coated with special importance in the study of the genital feminine infections. The cellular immune response is perhaps one of the main protection mechanisms of the vaginal mucosa by means development of local immune response. There are many different defense cells (macrophages, lymphocytes, Langerhans cells, eosinophils and mastocytes) in the vaginal epithelium ready to be elicited. The lymphocytes are the main defense cells; they come from the basal plaque crossing the intercellular canals, preceded only by Langerhans cells and macrophages, in order to eradicate the invasive microorganisms. The defense cells control the bacterial and fungi growth, by means of phagocytosis activation. If the cellular immune response fails, vaginal infections can occur. The authors revise the theme emphasizing the importance of the adequate immune response in the vaginal equilibrium.

**Keywords:** cellular immune response, vulvovaginitis, vaginal equilibrium, defense cells.

ISSN: 0103-0465

*DST – J bras Doenças Sex Transm 18(4): 263-265, 2006*

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, após a epidemia de aids (síndrome da imunodeficiência adquirida), os mecanismos de defesa vaginal têm se revestido de especial importância no entendimento da fisiopatogênese das infecções genitais femininas. Os processos inflamatórios vaginais, independentes do agente causal, aumentam a predisposição à infecção pelo HIV, mesmo nas mulheres com atividade heterossexual estável e monogâmica.<sup>1</sup> A resposta imune celular é talvez um dos principais mecanismos de proteção da mucosa vaginal mediante desenvolvimento de resposta imune local. O controle do crescimento bacteriano e fúngico é também função das células de defesa mediante a ativação de vários processos: opsonização, fagocitose, produção de imunoglobulinas, entre outros. Qualquer alteração nesses meios de controle favore-

ce a proliferação de microorganismos, que podem deixar de ser comensais e passar a atuar como agentes infectantes. A instalação das vulvovaginites e, principalmente, a sua recorrência devem-se provavelmente às alterações da imunidade local do hospedeiro.<sup>1,2</sup>

Para manter o indivíduo livre de infecções, as células do sistema imune atuam de forma organizada, de acordo com a sua função. Os mecanismos de reconhecimento do agente agressor se fazem por meio de células dendríticas, que atuam como “sentinelas” do sistema imunológico. Estas células (forma “estrelada”) capturam microrganismos agressores e os apresentam aos linfócitos T, que desencadeiam a resposta imune antígeno-específica.<sup>2,3,4</sup>

Habitualmente são observados dois tipos de resposta imune local: a inata (inespecífica) e a adaptativa (específica). Durante a resposta imune inata são recrutadas células de atividade fagocitária (neutrófilos, macrófagos, monócitos), célula natural “killer”, células inflamatórias (mastócitos, basófilos, eosinófilos) e as apresentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos). Esta resposta inespecífica não conserva memória imunológica, mas com ela há produção e liberação de citocinas (pequenos peptídeos) que recrutarão outros tipos celulares, como os linfócitos, que por sua vez, são os responsáveis pela ativação da resposta imune adaptativa ou específica, na qual ocorre o processo de memorização.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Professor doutor livre-docente da UNICAMP.

<sup>2</sup>Mestre em toco-ginecologia pela UNICAMP – médica ginecologista.

<sup>3</sup>Doutora – professora Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – RN.

<sup>4</sup>Doutora – professora Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – RN.

<sup>5</sup>Doutor – professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará.

<sup>6</sup>Mestre em obstetrícia pela UNESP-BOTUCATU – médica ginecologista.

Os leucócitos, também conhecidos por glóbulos brancos, são células sanguíneas com a função de defender o organismo de agressões externas por meio da fagocitose. Os leucócitos dividem-se em: neutrófilos, basófilos e eosinófilos que são granulócitos (divididos em lóbulos); linfócitos e monócitos, que são agranulócitos (não são divididos em lóbulos). Os eosinófilos apresentam afinidade pela eosina, dando-lhes a coloração avermelhada. Os basófilos, por terem grânulos com afinidade pela hematoxilina, têm tonalidade azulada. Os neutrófilos e monócitos são responsáveis pela fagocitose, ou seja, envolvimento e digestão de corpos invasores que penetram no organismo do hospedeiro. Os neutrófilos são os primeiros a atacar o agente invasor (principalmente em infecções bacterianas). Caso eles falhem, o monócito (o macrófago do sangue, que engloba os invasores) é acionado. Além dos basófilos e dos eosinófilos, que combatem os processos alérgicos.<sup>5</sup>

Por outro lado, os linfócitos (agranulócitos) são as principais células de defesa que migram da membrana basal pelo sistema intercelular de canais, precedidos pelas células de Langerhans e pelos macrófagos, com a finalidade de erradicar o microorganismo invasor.<sup>2,3,4,5</sup> Existem vários tipos de linfócitos. Os do tipo B expressam receptores de antígenos na superfície celular conhecidos como anticorpos ou imunoglobulinas. Estes anticorpos são instrumentos pelos quais as células B reconhecem e interagem com o antígeno. Na presença de um antígeno específico os linfócitos B sofrem expansão clonal e se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos. Os linfócitos do tipo T são classificados funcionalmente em linfócitos T auxiliares, T supressores e T citotóxicos, definidos pela existência de marcadores CD4 ou CD8 na superfície da célula. Os linfócitos que expressam marcador CD4 são conhecidos como linfócitos T auxiliares (Ta ou Th), porque liberam as citocinas necessárias para a resposta imune inata ou adaptativa. Os linfócitos Ta secretam padrões diferentes de citocinas, usadas para definir os subtipos celulares Ta1, que estimulam a imunidade celular, e Ta2, que secreta citocinas do tipo 2, estimulando assim a imunidade humoral. Os linfócitos supressores são principalmente marcados por receptores CD8 constituindo-se nos principais mediadores da resposta imune, limitando a ação dos linfócitos T auxiliares, T citotóxicos e dos linfócitos B, para que esses não exerçam suas atividades de modo excessivo.<sup>2,3,4,5</sup>

As células de Langerhans, presentes na mucosa vaginal e no colo uterino, concentram-se em maior quantidade neste último. Acredita-se que estas células possam transportar os microorganismos antigênicos para os linfonodos regionais e atuar como células apresentadoras de antígenos.<sup>1,3,4</sup> As células de defesa controlam o crescimento bacteriano e fúngico, mediante ativação de mecanismos de fagocitose. Na falha de uma resposta celular adequada, poderá ocorrer um predomínio de resposta humoral e produção de anticorpos do tipo IgE pelos mastócitos presentes na membrana basal. A presença de alérgenos no lúmen vaginal e seu transporte pelos canais interepiteliais propiciam a produção de IgE específica que induz a degranulação dos mastócitos com liberação de histamina e mediadores inflamatórios, fato que poderá favorecer episódios de candidíase vaginal recorrente.<sup>6,7,8</sup>

A resposta imune da vagina, humoral ou celular, parece depender da ação hormonal. No epitélio vaginal, os canais intercelulares e as células de defesa sofrem influência especialmente estrogênica, o que determina a maturação das células escamosas, promovendo seu espessamento. Na fase lútea, a concentração dos linfócitos dentro dos canais intercelulares se eleva e estes se tornam mais permissi-

vos à migração destas células. Pela ação do estradiol ocorre inibição da apresentação de antígenos pelas células epiteliais e pelas células de defesa local, enquanto a progesterona exerce ação contrária. Portanto, os hormônios parecem atuar de forma antagônica nos mecanismos de defesa local.<sup>9,10,11</sup>

Apesar de os mecanismos celulares locais de defesa da mucosa vaginal estarem bem definidos, a forma de instalação do processo infeccioso propriamente dito (vulvovaginites) ainda não está totalmente compreendida.

A *Candida albicans* poderá atuar como comensal ou agente agressor, dependendo da interação com seu hospedeiro e as possíveis modificações do meio vaginal.<sup>12</sup> Desta forma a sintomatologia apresentada pela mulher poderá ser decorrente, em alguns casos, muito mais de uma resposta alérgica da mucosa sensibilizada que propriamente pela ação direta do microorganismo.<sup>13</sup>

Em condições normais, a fagocitose dos neutrófilos é o principal mecanismo de eliminação do fungo. No caso das hifas de maior tamanho, as células fagocíticas poderão, também, liberar substâncias proteolíticas que ajudarão na destruição do fungo. As substâncias antigênicas dos fungos destruídos promovem ativação dos linfócitos T, acentuando ainda mais a resposta imune celular.<sup>1,13,14</sup>

Muitas mulheres apresentam candidíase vaginal crônica ou recorrente. Nestes casos, uma resposta imune inadequada, decorrente de fatores genéticos individuais, quase sempre é o principal fator desencadeante. Se uma mulher tiver, por exemplo, predisposição para produção diminuída de interleucina 1 (IL1), ela poderá ter dificuldade de erradicar a *Candida albicans* do seu organismo. Uma resposta do tipo humoral (Th2) isolada poderá levar a uma condição de menor capacidade para contenção do crescimento fúngico. A produção isolada de anticorpos do tipo IgE pelos mastócitos pode ser ineficaz na erradicação da infecção fúngica. A presença de substâncias alergênicas no lúmen vaginal e seu transporte pelos canais interepiteliais propiciam a produção de IgE específica, que induz a degranulação dos mastócitos com liberação de histamina e mediadores inflamatórios, culminando com episódios de candidíase recorrente.<sup>12,13,14</sup>

Algumas mulheres podem desenvolver reação de hipersensibilidade a componentes alergênicos presentes no sêmen do parceiro. Uma resposta de hipersensibilidade alérgica estimula os macrófagos a produzirem prostaglandina E2, que por sua vez, inibe fatores de crescimento de linfócitos e de interleucina 2 (IL2), gerando também uma redução transitória da imunidade celular mediada, favorecendo os processos de recorrência da infecção fúngica.<sup>8</sup>

Nos casos de vulvovaginites por *Trichomonas vaginalis*, o principal mecanismo de controle da infecção é a fagocitose pelos neutrófilos estimulados pelos linfócitos T.<sup>15,16</sup> Este agente possui a capacidade de atuar como um fagócito, ingerindo os lactobacilos, o que altera o pH vaginal, tornando-o básico e deixando o local mais apropriado para a sua sobrevivência. Além disso, ele também atua sobre as células epiteliais vaginais mediante contato direto, provocando a lise celular, e aproveita-se disso para obter materiais nutrientes.<sup>17</sup> Talvez seja por essa razão que em esfregaços citológicos de pacientes com tricomoníase ocorra uma agregação de leucócitos na superfície das células epiteliais chamada de "Cannon ball". Este achado pode significar uma tentativa de proteção do epitélio contra o agente agressor.<sup>18</sup>

Na vaginose bacteriana encontram-se as células guia ("clue

cells” – células epiteliais recobertas por *Gardnerella vaginalis*, dando aspecto de “rendilhado”), e “*comma cells*” (*Mobiluncus sp*, recobrando as células epiteliais), achados sugestivos da infecção, na qual se observa um número pequeno ou até inexistente de leucócitos.<sup>19,20</sup> Talvez essa ausência de processo inflamatório ocorra porque tanto a *Gardnerella vaginalis* quanto *Mobiluncus sp* e as outras bactérias que fazem parte desta síndrome não são desconhecidas do organismo, sendo constituintes da microbiota normal da vagina, mesmo em grandes quantidades.<sup>21</sup> Existem indícios que a flora anaeróbica predominante na vaginose bacteriana estimula a expressão do HIV nos macrófagos e nos linfócitos T.<sup>22</sup>

Além da resposta imune celular, existência de linfócitos e plasmócitos produtores de IgA e IgG na membrana basal e a presença dos canais intercelulares que desembocam no lúmen vaginal, sugerem fortemente a possibilidade de que na vagina possa existir uma resposta humoral localizada.<sup>7</sup>

A habilidade dos microrganismos em produzir substâncias que inativam os mecanismos de defesa do organismo feminino, rompendo o equilíbrio vaginal e resultando em um ambiente favorável à sua sobrevivência, contraria o conhecimento existente. Portanto, é necessário que ocorram novos estudos com a finalidade de determinar o padrão de células de defesa presentes na mucosa vaginal normal e durante os processos de vulvovaginite, para que ocorra uma melhor compreensão das alterações imunológicas locais na presença de infecções genitais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Witkin SS. Immunology of the vagina. *Clinical Obstetrics and gynecology* 1993; 36: 122-7.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. California, US: WB Saunders Press; 2003.
3. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. São Paulo: Manole Press; 2003.
4. Górczynski R, Stanley J. *Imunologia clínica*. Rio de Janeiro: Reichmann Press; 2001.
5. Junqueira LC, Carneiro J. Células do sangue in Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 137-42
6. Witkin SS. Immunologic factors influencing susceptibility to recurrent candidal vaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34 (3): 662.
7. Witkin SS, Jeremias J, Ledjer WJ. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81(1):412.
8. Witkin SS, Jeremias J, Ledjer WJ. Vaginal eosinophils and IgE antibodies to *Candida albicans* in women with recurrent vaginitis. *J Med Vet Mycol* 1989; 25(2):57.
9. Kagnoff MF. Mucosal immunology: new frontiers. *Immunology Today* 1996; 17 (1):57-9.
10. Mostad SB, Overbaugh J, Devange DM. et al. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 1997; 27(5):922-7.
11. Wira CR, Rossol RM, Kaushic C. Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: Influence of estradiol on antigen presentation by vaginal cells. *Endocrinology* 2000; 141(1):1-16.
12. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS. et al. Microbial flora in health and disease. *Microbial flora in health and disease*. Medical microbiology. Mosby, USA: 1998.
13. Witkin SS, Giraldo PC. Diagnosis, treatment and prevention of recurrent vaginal candidiasis. *Contemporary OB / GY* 1999; 44(1):123-33.
14. Witkin SS, Linhares I, Giraldo PC. et al. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (3):252-6.
15. Heine P, Mc Gregor JA. *Trichomonas vaginalis* a reemerging pathogen. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993; 36 (1):137-144.
16. Graves A, Gardner A. Pathogenicity of *Trichomonas vaginalis*. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993; 36(1):145-152.
17. Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? *A J Obstet Gynecol* 2004; 190 (1):281-90.
18. Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17 (2): 794-803.
19. Gupta KP. Practical cytopathology. In: Wastarita R. *Cytology of the Female Genital Tract*. USA: Churchill Livingstone, 1990.
20. Gupta KP. Comprehensive Cytopathology. In: Bibbo M. *Microbiology, Inflammation and viral infections*, USA: W.B. Saunders, 1991.
21. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi G. et al. *Microbial flora in health and disease*. Medical microbiology, USA: Mosby Press, 1998.
22. Moodley P, Connolly C, Sturm AW. Interrelationships among Human Immunodeficiency Virus type 1 Infection, Bacterial Vaginosis, *Trichomonas*, and the presence of yeasts. *J Infec Dis* 2002; 185 (1):69-73.

### Endereço para correspondência:

**PAULO CÉSAR GIRALDO**

Universidade Estadual de Campinas – Unicamp

Rua Alexander Fleming, 848

CEP: 13093-140 – Campinas – SP

Tel-fax: (19) 3788-9306

E-mail: giraldo@unicamp.br

Recebido em: 02/09/2006

Aprovado em: 10/11/2006