

## CAPÍTULO 6

# IMUNOMODULAÇÃO NA GESTAÇÃO: ALTERAÇÕES DOS PADRÕES DE CITOCINAS E LEUCÓCITOS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.641132523056>

*Data de aceite: 28/07/2025*

### Iago Prina Rocha

Mestre em Ciências da Saúde  
Universidade Federal da Bahia (UFBA)

### Thaís Barros Do Carmo

Mestre em Enfermagem e Saúde  
Universidade Estadual de Santa Cruz  
(UESC)

### Karine Lins Hora Carvalho

Mestrado Profissional em Enfermagem  
Universidade Estadual de Santa Cruz  
(UESC)

### Evelyn Gabriele Santos Macêdo

Acadêmica em Medicina  
Universidade Estadual de Santa Cruz  
(UESC)

### Débora Fernanda da Silva Ribeiro

Acadêmica em Medicina  
Universidade Estadual de Santa Cruz  
(UESC)

### Karla Sande Souza

Acadêmica em Medicina  
Faculdade Santo Agostinho de Itabuna  
(FASAI)

### Larissa Souza Santana

Acadêmica em Medicina  
Faculdade Santo Agostinho de Itabuna  
(FASAI)

### Danilo Rocha Santos Caracas

Acadêmica em Medicina  
Universidade Estadual de Santa Cruz  
(UESC)

### Maria Luiza Santos Vasconcelos

Acadêmica em Medicina  
Faculdade Santo Agostinho de Itabuna  
(FASAI)

### Rebeca Rodrigues Araujo

Acadêmica em Medicina  
Faculdade Santo Agostinho de Itabuna  
(FASAI)

### Lis Borges Torquato

Acadêmica em Medicina  
Universidade Tiradentes de Aracaju-BA  
(Unit SE)

### Lara Brito de Souza

Acadêmica em Medicina  
Universidade Estadual de Santa Cruz  
(UESC)

### Valdirene Leão Carneiro

Doutorado em Imunologia  
Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

## INTRODUÇÃO

No período gestacional o organismo da mulher passa por modificações fisiológicas e anatômicas que acarretam acentuadas mudanças na homeostase sanguínea materna, associadas a composição dos elementos figurados e humorais do sangue. Após a oitava semana da gestação, pode-se perceber uma elevação nos níveis do volume sanguíneo materno, caracterizado pelo aumento do volume plasmático desproporcional ao tamanho das hemácias levando a hemodiluição e discreta diminuição dos eritrócitos e hemoglobina (Neves, 2007).

Entende-se que a resposta imune durante a gravidez é um mecanismo regulado, essencial para garantir a tolerância materna ao feto, que apresenta um perfil genético distinto em decorrência da contribuição paterna de material genético. Em gestações normais, o sistema imunológico materno adapta-se de maneira dinâmica e complexa, protegendo simultaneamente a mãe e o feto contra infecções e promovendo o desenvolvimento fetal saudável (Zenclussen, 2013; Yousif, 2024).

Sabe-se que a gravidez saudável é sustentada por uma rede complexa de adaptações biológicas interdependentes, que incluem o desenvolvimento da placenta, respostas imunes maternas e a manutenção da homeostase metabólica e hormonal. No início da gestação, observa-se uma predominância de respostas imunes inatas para facilitar a implantação do embrião. Ao longo da gestação, a resposta Th1 é suprimida e Th2 regulada positivamente, sendo este processo conduzido por hormônios e mediadores da placenta – citocinas anti-inflamatórias e progesterona (Cruvinel *et al.*, 2010; Abu-Raya *et al.*, 2020).

Observa-se que as alterações hematológicas durante a gestação são moduladas por diferentes mecanismos sinérgicos, sendo eles associados ao número de hemácias, níveis de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht), que reduzem fisiologicamente a partir do segundo trimestre e níveis de leucócitos que variam de acordo as condições vivenciadas pela gestante (Cruvinel *et al.*, 2010; Schettini, 2019; Li, 2025).

Destaca-se que na gestação, ocorre um acréscimo aproximado de 1,5 litro no volume sanguíneo total, sendo esse aumento predominantemente devido à expansão do volume plasmático em proporção superior ao crescimento da massa eritrocitária, em valores proporcionais é avaliado um aumento de 30% do plasma sanguíneo da gestante. Essa discrepância de volume leva a um quadro de hemodiluição relativa, culminando na redução dos níveis de hemoglobina, fenômeno conhecido como anemia fisiológica da gestação. Tal condição é mais acentuada por volta da 32<sup>a</sup> semana (Neves, 2007).

Observa-se que a complexa relação entre os elementos sanguíneos (hemácias; leucócitos; plaquetas) e volume plasmático durante a gestação, bem como relação dos componentes imunometabólicos, citocinas e biomarcadores inflamatórios metabólicos, determina o desempenho clínico de desenvolvimento fetal. Logo, os indicadores hematológicos não podem ser interpretados sem o prévio conhecimento de tais mudanças (Reis, 2023).

## RESPOSTA IMUNOLÓGICA NA GRAVIDEZ NORMAL

Estabelece-se que uma das principais adaptações imunometabólicas é a mudança no equilíbrio entre as respostas imunes mediadas por células T-helper do tipo 1 (Th1) e T-helper do tipo 2 (Th2). Durante a gravidez, predomina a resposta Th2, caracterizada pela produção de citocinas como Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-5 (IL-5) e Interleucina-10 (IL-10), que estabelecem um ambiente tolerante, minimizando o risco de rejeição fetal e sustentando uma interface materno-fetal saudável (Rizzuto *et al.*, 2022; Baines, 2023).

Observa-se que no primeiro trimestre, ocorre um aumento na atividade da resposta imune inata, que é fundamental para a implantação do blastocisto e o desenvolvimento inicial da placenta, tolerando o crescimento embrionário que envolve divisão celular e elaboração de produtos celulares como a mudança de mórula para blástula e por fim o embrião (Rizzuto *et al.*, 2022; Moffett, 2023).

O desenvolvimento embrionário humano envolve diversas etapas, incluindo a segmentação também chamada de clivagem que consiste em divisões celulares rápidas do zigoto para formação da mórula e blástula, gastrulação que é definida pela formação dos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma) e organogênese que se configura no processo embriológico responsável pela formação dos órgãos do embrião, a partir dos folhetos germinativos (Rizzuto *et al.*, 2022; Clemens, 2025).

Propõe-se que as citocinas do perfil Th2, como Interleucina-3 (IL-3), IL-4 e IL-10, secretadas pelas células T, desempenham papel fundamental na facilitação da implantação do blastocisto, ao promoverem o crescimento e a diferenciação do trofoblasto, principalmente por meio da inibição da atividade citotóxica das células Natural Killer (NK). Em contrapartida, citocinas do perfil Th1, como Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-12 (IL-12) e Interferon-gama (IFN-γ), também produzidas por linfócitos T, exercem efeito antagônico à gestação, uma vez que estimulam a ativação das células NK, levando a possíveis danos ao trofoblasto e comprometendo o desenvolvimento embrionário inicial (Moffett, 2023; La Rocca *et al.*, 2024).

Ressalta-se que os macrófagos, participam diretamente na modulação da atividade das células NK mediante a liberação do Fator De Necrose Tumoral alfa (TNF-α), contribuindo para o ambiente tecidual inflamatório local. O próprio trofoblasto atua como agente imunomodulador ao induzir a mudança do sistema imune materno para o perfil Th2, especialmente pela produção de IL-4. Em contraste, a interleucina 2 (IL-2) promove a ativação do eixo Th1, intensificando a produção de citocinas inflamatórias (La Rocca *et al.*, 2024).

Identificou-se que a progesterona, hormônio chave na manutenção da gestação, exerce ação imunorregulatória ao favorecer maior resposta Th2 por meio de sua interação com os linfócitos T. Além disso, observa-se a liberação do fator inibidor de leucemia (LIF, leukemia inhibitory factor), cuja expressão é regulada positivamente pela IL-4 e negativamente pela IL-2, reforçando o papel das citocinas no equilíbrio imunológico materno-fetal necessário para uma gestação bem-sucedida (Graham *et al.*, 2017; Hussain *et al.*, 2022; Magatti *et al.*, 2021; La Rocca *et al.*, 2024).

Nesse período, as células Natural Killer (NK) uterinas assumem um papel de destaque: além de promoverem a tolerância imunológica, são essenciais na remodelação vascular e na regulação do fluxo sanguíneo ao feto, que neste momento passa pela morfogênese que seria o desenvolvimento da forma, do tamanho e outras características de um órgão ou parte do corpo. Adicionalmente, as células NK periféricas, sobretudo as subpopulações CD8-, evidenciam sua importância na vigilância imunológica e na manutenção da tolerância durante toda a gestação (La Rocca *et al.*, 2024; Graham *et al.*, 2017; Hussain *et al.*, 2022; Magatti *et al.*, 2021).

Sabe-se que hormônios como a progesterona e o estrogênio também colaboram, modulando o sistema imunológico e incentivando a produção de citocinas anti-inflamatórias, o que reforça a manutenção da gestação durante a formação de tecidos e órgãos. Ao avançar para o segundo trimestre, o ambiente imunológico torna-se mais imunossupressor, consolidando a tolerância fetal e promovendo o crescimento, enquanto reduz os riscos de complicações. Durante essa fase, observa-se um processo molecular complexo controlado por uma diminuição na expressão de citocinas pró-inflamatórias e um aumento dos biomarcadores anti-inflamatórios. Os possíveis mecanismos incluem a falta de Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) nos trofoblastos fetais (Orefice, 2021; Petroff, 2022).

No terceiro trimestre, conforme se aproxima o parto, o ambiente inflamatório sofre uma regulação crucial para o início do trabalho de parto. Células imunes, como monócitos e macrófagos, desempenham funções críticas na interface materno-fetal, equilibrando a tolerância com a necessidade de defesa (Rizzuto *et al.*, 2022; Moffett, 2023).

O transporte de imunoglobulina G (IgG) materna através da placenta é mediado pelo receptor Fc neonatal (FcRn) específico para IgG que é expresso nas células do sinciciotrofoblasto das vilosidades placentárias, que formam uma barreira entre os tecidos materno e fetal. Ademais, vale pontuar que mudanças na expressão gênica e na composição celular do sangue com o aumento dos neutrófilos e das células T de memória CD4 ativadas, seguem a manutenção do equilíbrio imunológico (Rizzuto *et al.*, 2022; Dang *et al.*, 2025).

A interação entre linfócitos T reguladores (Tregs) e citocinas anti-inflamatórias, especialmente IL-10 e Fator de Crescimento Transformador beta (TGF- $\beta$ ), é determinante, enquanto a placenta atua como barreira metabólica e fisiológica, secretando fatores que inibem ativações imunes excessivas (Alijotas-Reig, 2014; La Rocca *et al.*, 2024).

Ressalta-se que essas adaptações imunometabólicas são fundamentais para evitar a rejeição fetal e assegurar um ambiente propício ao desenvolvimento saudável do feto. Dá-se que as modificações imunológicas observadas na gestação oferecem subsídios importantes para a compreensão de complicações gestacionais e da dinâmica de doenças autoimunes, que podem ser moduladas durante esse período (Baines, 2023).

Salienta-se que a tolerância imunológica materna aos抗ígenos fetais é resultado de um conjunto regulado de mecanismos metabólicos, incluindo o controle da expressão de quimiocinas e citocinas específicas no tecido uterino e outros órgãos e sistemas, a

limitação da migração de células dendríticas aos linfonodos e a modulação dos níveis e da atividade das células T reguladoras (Treg), tanto da linhagem CD4+ quanto CD8+ quanto na produção de anticorpos para proteção contra agentes infecciosos (Petroff, 2022). Esses processos são fundamentais para evitar a rejeição imunológica do conceito pelo organismo materno e para promover um ambiente propício ao desenvolvimento embrionário inicial (Orefice, 2021; Yousif, 2024).

## ALTERAÇÕES DOS PADRÕES DE CITOCINAS E LEUCÓCITOS

Percebe-se que na fase de implantação do embrião, ocorre um processo fisiológico inflamatório no endométrio, desencadeado pela invasão e fixação do blastocisto. Esse evento ativa a liberação de citocinas inflamatórias pela mãe, com destaque para níveis elevados de interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1) e leukemia inhibitory factor (LIF), além do aumento da presença de leucócitos, como células natural killer (NK), macrófagos e linfócitos. O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) exerce papel central nesse contexto, atuando como mediador da comunicação entre o citotrofoblasto e o tecido uterino, promovendo a adequada invasão embrionária e o remodelamento vascular e anti-inflamatório necessário para o estabelecimento da placenta (Moffett, 2023).

Sabe-se que na gestação, uma das características imunológicas mais frequentemente descritas é o equilíbrio funcional entre respostas do tipo Th1 e Th2. Pressupondo um cenário fisiológico, observa-se que células Th1 produzem majoritariamente citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12, IL-15, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , as quais estão associadas a respostas pró-inflamatórias. Por outro lado, as células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), citocinas com perfil anti-inflamatório e imunomodulador (True *et al.*, 2022). O predomínio relativo da resposta Th2 durante a maior parte da gestação é considerado um dos pilares para a manutenção da tolerância imunológica ao feto e da continuidade da gravidez (Orefice, 2021; Yousif, 2024).

De modo geral, as citocinas Th1 tendem a inibir a expansão de células Th2, enquanto as citocinas Th2 bloqueiam a ativação de células Th1, o que permite um ajuste dinâmico do equilíbrio imunológico materno. Esse padrão observado para a IL-2 pode ser relacionado com outras citocinas e moduladores do sistema imune, revelando a complexidade e a plasticidade desse sistema ao longo da gestação (Yousif, 2024).

No momento do parto fisiológico, quando este ocorre em tempo oportuno e sem intercorrências, observa-se uma transição do ambiente imunológico para um estado pró-inflamatório. Tal mudança é fundamental para o início do trabalho de parto vaginal e envolve a ativação de neutrófilos, macrófagos e o aumento significativo na produção de citocinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-8 e TNF- $\alpha$ . Esse ambiente inflamatório terminal é essencial para desencadear as contrações uterinas e para a expulsão fetal, sendo, portanto, parte integrante da conclusão metabólica do processo gestacional (Rizzuto *et al.*, 2022).

Ressalta-se que os neutrófilos, células efetoras da imunidade inata, representam a fração leucocitária mais significativamente alterada durante a gestação. No primeiro trimestre pode-se observar um aumento progressivo da contagem absoluta de neutrófilos, que se intensifica no segundo e terceiro trimestres. Essa neutrofilia fisiológica está relacionada à elevação dos níveis de estrógenos e progesterona, além da maior produção de G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos).

Além do aumento quantitativo, os neutrófilos também apresentam maior ativação funcional, com aumento da expressão de moléculas de adesão, capacidade fagocitária. Contudo, sua quimiotaxia pode ser levemente reduzida, o que parece ser um mecanismo de proteção contra inflamações exacerbadas no ambiente uterino (True *et al.*, 2022).

Sabe-se que os basófilos, permanecem relativamente estáveis em número absoluto ao longo da gestação, sem alterações significativas em uma gravidez normal. No entanto, há dados que sugerem uma modulação funcional dessas células, com possível alteração na liberação de histamina e outras citocinas pró-inflamatórias, principalmente no final da gestação, contribuindo para a preparação do organismo para o parto. Ainda assim, as evidências são limitadas e mais estudos são necessários para elucidar o papel dos basófilos na imunologia da gravidez (Galkina, 2022).

Pontua-se que os linfócitos, pertencentes à imunidade adaptativa, sofrem alterações tanto em número quanto em subtipos funcionais. Observa-se uma redução discreta na contagem absoluta de linfócitos totais, sobretudo no primeiro e segundo trimestres, principalmente à custa da subpopulação T CD4+. A atividade dos linfócitos B é relativamente preservada, mas observa-se uma diminuição na produção de autoanticorpos e uma modulação da produção de imunoglobulinas, compatível com o estado imunotolerante da gestação.

Durante a gestação as células Natural Killer desempenham um papel regulatório importante da autoimunidade materna e da tolerância imune, sendo capazes de desatrelar uma grande variedade de citocinas, justificando sua capacidade de exercer múltiplos efeitos na resposta imunológica (Neves, 2007; Ou, 2023). O papel das células NK durante a gestação está relacionado com remodelações vasculares necessárias para a regulação da homeostase tecidual sanguínea e para prevenir exacerbadas respostas inflamatórias maternas, além disso, vale pontuar que elas atuam na regulação direta das células inflamatórias na interface materno-fetal (Schettini, 2019).

Os níveis de células T, B e NK variam de acordo diferentes fases da gestação e também sob condições clínicas incomuns (Schettini, 2019). Durante a gravidez a resposta do sistema imunológico age de maneira redutiva na atividade inflamatória, levando há uma queda no quantitativo das células T helper tipo 1 (Th1), em favor das células T helper tipo 2 (Th2). Esta modificação específica da resposta imune que age nas Th1 para Th2 caracteriza uma diminuição da produção das citocinas tipo 1 (IL-2 e INF $\gamma$ ) e aumento das citocinas tipo 2 (IL-4). Logo, vale presumir que as alterações supressoras nas células T helper existem para permitir a aceitação do feto e a manutenção da gravidez (Neves, 2007; Regateiro, 2016; Petroff, 2022).

Ressalta-se que a progesterona desempenha um papel fundamental na modulação imunológica durante a gestação, promovendo uma série de alterações no perfil e na funcionalidade das células natural killer (NK). Um de seus efeitos diretos é a redução do número de células NK circulantes na periferia, associada ao aumento de sua atividade citotóxica, seja por ação direta sobre essas células, seja de forma indireta, por meio da indução de citocinas do perfil Th2 e da produção do *progesterone-induced blocking factor* (PIBF) pelas células T. O PIBF exerce efeito imunossupressor e contribui para a tolerância materno-fetal, além de facilitar a migração de células NK periféricas para o endométrio (Zmora *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2022).

Evidenciou-se que esse recrutamento é favorecido pela expressão coordenada de receptores específicos tanto nas células NK quanto nas células do endométrio, sob influência da progesterona, permitindo a indução de fatores críticos como o *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e a *macrophage inflammatory protein-1 beta* (MIP-1 $\beta$ ). Ambos desempenham papel essencial na angiogênese e na remodelação tecidual do ambiente endometrial, fundamentais para a implantação embrionária e o desenvolvimento inicial da placenta (Petroff, 2022; Yousif, 2024).

De maneira sinérgica as células do endométrio, estimuladas pela progesterona, passam a expressar interleucina 15 (IL-15) e prolactina, moléculas que regulam não apenas a proliferação e a diferenciação das células NK uterinas, mas também sua capacidade de secretar citocinas e outros fatores bioativos. Essas substâncias promovem um microambiente imunológico local favorável à tolerância imunológica e ao suporte do trofoblasto, contribuindo de forma decisiva para o sucesso da gestação. Assim, a ação da progesterona transcende sua função endócrina clássica, assumindo um papel de destaque na imunorregulação gestacional (Petroff, 2022; Moffett, 2023).

Verifica-se que os monócitos, precursores de macrófagos e células dendríticas, exibem uma tendência ao aumento quantitativo progressivo ao longo da gestação, com pico no terceiro trimestre. Esse aumento não apenas reflete maior mobilização medular, mas também uma ativação funcional, com elevação na produção de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . Esse perfil inflamatório latente é essencial para a sinalização do início do trabalho de parto, além de participar na defesa contra patógenos (Sun *et al.*, 2020; Lin, 2024).

Algumas alterações podem ocorrer na composição sanguínea periférica materna, como subconjuntos celulares do sistema imunológico que podem ficar alterados frente a diferentes condições clínicas fisiológicas, metabólicas e patológicas (Schettini, 2019). Não existe consenso na literatura sobre os níveis de células TCD4 $^+$  e de TCD8 $^+$  no sangue periférico de gestantes com gravidez fisiológica, no entanto, existem relatos de níveis alterados no quantitativo destas células em mulheres que apresentem infecções por diferentes patógenos, comorbidades e disfunções metabólicas (Schettini, 2019; Ou, 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acredita-se que as modificações nos níveis de leucócitos na gravidez refletem uma adaptação imunológica e fisiológica que busca garantir a tolerância imune ao feto, sem comprometer a integridade das respostas imunológicas protetoras da genitora. Evidencia-se que o reconhecimento dessas alterações como fenômenos fisiológicos é necessário para a prática clínica com a finalidade de evitar interpretações equivocadas de leucocitose, linfopenia ou alterações fenotípicas como indicativos de processos patológicos.

Revela-se que alterações no perfil de citocinas pró-inflamatórias, por contato materno com agentes infecciosos e doenças metabólicas podem causar consequências no desenvolvimento fetal. Por fim, a compreensão detalhada dos perfis celulares imunológicos ao longo da gestação também abre espaço para pesquisas em imunodiagnóstico e imunofarmacologia materno-fetal e estudos em genética, genômica e transcriptômica que pretendam investigar alterações metabólicas na homeostase imunológica no período gestacional.

## REFERÊNCIAS

ABU-RAYA, B. *et al.* Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 575197, 2020.

ALIJOTAS-REIG, J.; LLURBA, E.; GRIS, J. Ma. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. **Placenta**, v. 35, n. 4, p. 241-248, 2014.

BAINES, Kelly J.; WEST, Rachel C. Sex differences in innate and adaptive immunity impact fetal, placental, and maternal health. **Biology of reproduction**, v. 109, n. 3, p. 256-270, 2023.

CLEMENS, Morgan S.; TYREE, Maria F.; STENHOUSE, Claire. Utero-placental adaptations in response to intrauterine growth restriction in swine. **Domestic Animal Endocrinology**, p. 106917, 2025.

CRUVINEL, WDE. M. *et al.* Immune system - part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010.

DANG, Chunxiao *et al.* Role of Immune Cells in Mediating the Effect of Lipids on Preeclampsia. **Reproductive Sciences**, p. 1-8, 2025.

GALKINA, Daria E.; MAKARENKO, Tatyana A.; OKLADNIKOV, Dmitry V. Immunological aspects of normal and pathological pregnancy. **Annals of the Russian academy of medical sciences**, v. 77, n. 1, p. 13-24, 2022.

GRAHAM, Caroline *et al.* In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory?. **PloS one**, v. 12, n. 6, p. e0177813, 2017.

HUSSAIN, Tarique *et al.* Understanding the immune system in fetal protection and maternal infections during pregnancy. **Journal of Immunology Research**, v. 2022, n. 1, p. 7567708, 2022.

LA ROCCA, Claudia *et al.* The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. **Immunology letters**, v. 162, n. 1, p. 41-48, 2014.

LI, Penghao *et al.* Molecular and cellular morphology of placenta unveils new mechanisms of reproductive immunology. **Journal of Advanced Research**, 2025.

LIN, Mengsi; XU, Hui; QIU, Jiaying. Inflammation in recurrent miscarriage—a comprehensive perspective from uterine microenvironment and immune cell imbalance to therapeutic strategies. **Ginekologia Polska**, v. 95, n. 4, p. 266-275, 2024.

MAGATTI, Marta *et al.* The Role of B Cells in PE Pathophysiology: A Potential Target for Perinatal Cell-Based Therapy?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3405, 2021.

MOFFETT, Ashley; SHREEVE, Norman. Local immune recognition of trophoblast in early human pregnancy: controversies and questions. **Nature Reviews Immunology**, v. 23, n. 4, p. 222-235, 2023.

NEVES, Celestino; MEDINA, José Luís; DELGADO, José Luís. Alterações endócrinas e imunomodulação na gravidez. **Arq Med**, v. 21, n. 5-6, p. 175-82, 2007.

OREFICE, R. Immunology and the immunological response in pregnancy. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 76, p. 3-12, 2021.

OU, Qifeng; POWER, Rachael; GRIFFIN, Matthew. Revisiting regulatory T cells as modulators of innate immune response and. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1287465, 2023.

PETROFF, Margaret G.; NGUYEN, Sean L.; AHN, Soo Hyun. Fetal-placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age. **Immunological Reviews**, v. 308, n. 1, p. 25-39, 2022.

RIZZUTO, G. *et al.* Establishment of feto maternal tolerance through glycan-mediated B cell suppression. **Nature**, v. 603, n. 7901, p. 497-502, 2022.

REGATEIRO, Frederico; FARIA, Emília. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 24, n. 2, p. 63-78, 2016.

REIS, Yıldız Akdaş *et al.* Prediction of Rupture by Complete Blood Count in Tubal Ectopic Pregnancies Treated with a Single-Dose Methotrexate Protocol. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 45, p. 503-510, 2023.

RIZZUTO, G. *et al.* Establishment of fetomaternal tolerance through glycan-mediated B cell suppression. **Nature**, v. 603, n. 7901, p. 497-502, 2022.

SCHETTINI, Juliana Araújo de Carvalho *et al.* Evaluation of immunological parameters in pregnant women: low levels of B and NK cells. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, p. 213-219, 2019.

SUN, B. *et al.* Early pregnancy immune profile and preterm birth classified according to uteroplacental lesions. **Placenta**, v. 1, n. 89, p. 99-106, 2020

TRUE, Heather *et al.* Monocytes and macrophages in pregnancy: The good, the bad, and the ugly. **Immunological reviews**, v. 308, n. 1, p. 77-92, 2022.

YOUSIF, Samar Kadhim. Statistical Study on Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. **European Journal of Medical and Health Sciences**, v. 6, n. 5, p. 41-44, 2024.

ZENCLUSSEN, Ana Claudia. Adaptive immune responses during pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 69, n. 4, p. 291-303, 2013.

ZHANG, Tao *et al.* The metabolic characteristic of decidual immune cells and their unique properties in pregnancy loss. **Immunological reviews**, v. 308, n. 1, p. 168-186, 2022.

ZMORA, Niv *et al.* The role of the immune system in metabolic health and disease. **Cell Metabolism**, v. 25, n. 3, p. 506-521, 2017.