

## Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez

Celestino Neves\*, José Luís Medina\*, José Luís Delgado†

\*Serviço de Endocrinologia, Unidade de Investigação e Desenvolvimento Cardiovascular, Hospital de São João, Porto; †Serviço de Imunologia, Hospital de São João, Porto

---

Os sistemas endócrino e imunológico sofrem alterações significativas de modo a proporcionar uma evolução normal da gestação. Nesta revisão são delineadas as principais modificações endócrinas que ocorrem durante a gravidez, salientando-se a importância da adeno e da neuro-hipófise, das paratireóides, das supra-renais e da tireóide na multiplicidade de alterações hormonais, cujo objectivo consiste em proporcionar uma interacção materno-fetal, que permita o perfeito desenvolvimento físico e neuropsíquico do feto, num ambiente de imuno-tolerância materna. Também são delineados os principais factores hormonais envolvidos na indução do estado Th2 (T *helper* tipo 2) durante a gestação, salientando-se a acção das células T, das células NK (*Natural Killer*), dos macrófagos e das citocinas na imuno-modulação na gravidez.

**Palavras-chave:** auto-imunidade; sistema endócrino; gravidez; período pós-parto.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 21(5/6):175-82

---

### INTRODUÇÃO

Os sistemas endócrino e imunológico interactivam durante a gravidez (1). Um dos mais interessantes exemplos desta comunicação ocorre na decidua (endométrio da gravidez). Sob a influência dos esteróides sexuais, há um aumento acentuado de uma população específica de linfócitos, as células uNK (*uterine Natural killer*) no início da gestação. As alterações no número, fenótipo e actividade das células NK periféricas durante a gravidez, sugerem que as células NK são reguladas por hormonas. Os estrogénios, a progesterona, a prolactina são as hormonas candidatas para esta regulação.

### ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS NA GRAVIDEZ

#### Adeno-hipófise

A adeno-hipófise aumenta o seu volume em cerca de 36% durante a gravidez, sobretudo devido à hipertrofia das células lactotróficas, que origina aumento da altura e da convexidade hipofisária na ressonância magnética (2). Os níveis elevados de estrogénios na gravidez originam hiperprolactinemia, em paralelo com a hipertrofia das células lactotróficas (3). Os níveis de prolactina no líquido amniótico são cerca de 10 a 100 vezes superiores

aos da circulação materna no início da gravidez, tendo origem, principalmente, na decidua (3,4).

Há uma redução do número de células somatotróficas e gonadotróficas; não há alteração nas células corticotróficas nem nas tireotróficas (2).

Os níveis séricos de GH (*growth hormone*) mantêm-se constantes durante a gravidez, embora a origem e a imunoreactividade da GH varie durante a gestação (2,5). A relaxina — secretada pelo *corpo luteum* — e os estrogénios estimulam a secreção de GH no início da gravidez (6). Após a 25ª semana de gestação há diminuição da secreção de GH hipofisária. No 4º mês da gravidez o sincício trofoblástico da placenta segrega uma variante da GH, de forma não pulsátil (5,7,8).

As concentrações maternas de IGF1 (*insulin-like growth factor I*) estão elevadas durante a segunda metade da gravidez, provavelmente devido ao efeito combinado da variante placentária da GH e da hPL (*human placental lactogen*) (7,9). A supressão pituitária da síntese e da secreção da GH é devida aos níveis elevados de IGF1, que na fase final da gravidez são cinco vezes superiores aos das mulheres não grávidas.

Embora a placenta sintetize e segregue GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) biologicamente activa, a produção hipofisária de gonadotrofinas diminui ao longo da gravidez, havendo uma redução na imunoreactividade nas células gonadotróficas após a 10ª semana de

gestação e nos níveis séricos de LH (*luteinizing hormone*) e de FSH (*follicle-stimulating hormone*). Esta supressão é, provavelmente, mediada pelas inibinas placentárias e pelos níveis elevados de esteróides sexuais ovários e placentários (10,11).

A concentração média da TSH durante o primeiro trimestre é significativamente inferior à do segundo trimestre e à das mulheres não grávidas (12). A principal causa desta diminuição precoce da TSH deve-se à actividade tireotrófica intrínseca da hCG (*human chorionic gonadotropin*) (12). A actividade tireotrófica máxima corresponde ao pico da hCG entre a 10<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana de gestação, quando há uma relação inversa entre o aumento da concentração de hCG e a diminuição da TSH. Nesta fase os níveis séricos de tiroxina livre estão elevados, paralelamente aos níveis de hCG; a TSH diminui devido ao efeito supressivo da tiroxina livre (12).

Os níveis de ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) aumentam durante a gravidez, atingindo entre a 7<sup>a</sup> e a 10<sup>a</sup> semana da gestação concentrações quatro vezes superiores às das mulheres não grávidas (13). Há outro aumento gradual da ACTH entre a 33<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana, atingindo níveis cerca de cinco vezes superiores aos do período anterior à gravidez (13). Imediatamente antes do parto a concentração da ACTH diminui cerca de 50%, havendo um aumento de 15 vezes durante a fase de stress do parto (13). Cerca de 24 horas após o parto a ACTH retorna à concentração anterior à gravidez (14).

### Neuro-hipófise

A neuro-hipófise diminui de volume na gravidez (15). A concentração de AVP (arginina vasopressina) é idêntica à das mulheres não grávidas (16). Todavia, durante a gravidez há aumento da síntese de AVP, para compensar a degradação provocada pela vasopressinase trofoblástica, cujos níveis aumentam em paralelo com o crescimento das células do trofoblasto (16).

Os níveis de oxitocina aumentam progressivamente no sangue materno, em paralelo com a concentração de estradiol e progesterona (17). Os receptores uterinos de oxitocina também aumentam durante a gravidez — no momento do parto a capacidade de ligação da oxitocina ao miométrio é de cerca de 100 vezes superior (18).

### Paratireóides

A concentração da PTHi (*parathyroid hormone intact*) permanece dentro dos níveis existentes antes da gravidez (19). Contrariamente, as concentrações séricas de PTHrP (*parathyroid hormone related protein*) aumentam ao longo da gravidez (20). Vários tecidos normais produzem PTHrP e não se conhece a principal fonte desta proteína durante a gravidez, embora os sítios mais prováveis sejam a placenta e os tecidos mamários (21). A PTHrP está envolvida no transporte de cálcio na placenta.

Os níveis de 25-hidroxivitamina D não se alteram na gravidez, mas, devido ao aumento, induzido pelos estrogénios, na globulina transportadora de vitamina

D, a concentração 1,25-di-hidroxivitamina D é cerca de duas vezes superior à das mulheres não grávidas (22). Há também um aumento da fracção livre, biologicamente activa, da 1,25-di-hidroxivitamina D, que pode reflectir aumento da actividade 1 $\alpha$ -hidroxilase renal materna e da de 1,25-di-hidroxivitamina D produzida pela placenta (23).

### Supra-renais

Como resultado da hiperestrogenemia, a produção hepática de CBG (*cortisol-binding globulin*) está aumentada para cerca do dobro, originando um decréscimo da depuração do cortisol e, conseqüentemente, o nível plasmático de cortisol total triplica na 26<sup>a</sup> semana da gestação (24). A taxa de produção de cortisol aumenta, assim como a fracção livre do cortisol plasmático. A concentração de ACTH está elevada e há uma maior resposta do córtex adrenal à estimulação pela ACTH. Apesar dos níveis elevados de cortisol livre, as grávidas não desenvolvem os estigmas do hipercortisolismo, devido à actividade anti-glicocorticóide das concentrações elevadas de progesterona (24).

A actividade da renina plasmática está elevada e, conseqüentemente, os níveis de angiotensina II aumentam significativamente, o que condiciona um aumento de 8 a 10 vezes na concentração de aldosterona (25). Todavia, não há aumento do sódio sérico nem diminuição do potássio, pois as elevadas concentrações de progesterona são capazes de deslocar a aldosterona dos seus receptores. Outro mineralocorticóide, a 11-deoxicorticosterona, tem um aumento de 6 a 10 vezes no fim da gravidez, devido à indução da 21-hidroxição extraglandular da progesterona produzida pela placenta (26).

Os níveis de androstenediona e de testosterona, de origem adrenal ou ovárica, estão elevados devido ao aumento da síntese hepática da SHBG (*sex hormone-binding globulin*) induzida pelos estrogénios. Todavia, os níveis de androgénios livres permanecem normais ou baixos. A produção adrenal de DHEA (di-hidroepiandrosterona) e de DHEAS (di-hidroepiandrosterona sulfato) está aumentada cerca de duas vezes, mas a concentração sérica de DHEAS está reduzida para cerca de um terço a metade dos níveis anteriores à gravidez, devido ao aumento da 16-hidroxição e à utilização de sulfato de 16-hidroxidi-hidroepiandrosterona pela placenta para formação de estrogénios (27).

A função da medula da supra-renal permanece constante durante a gravidez, não havendo alteração das catecolaminas urinárias nem das concentrações de noradrenalina e adrenalina plasmáticas (28).

### Tireóide

Durante a gravidez existe um aumento fisiológico, para cerca do dobro, da TBG (*thyroxine-binding globulin*) (12). Este aumento é progressivo e atinge o seu máximo entre a 20<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> semana, mantendo-se estável a partir dessa data. Esta proteína de transporte, apesar das suas baixas

concentrações, transporta cerca de 70% das hormonas tireoideias ( $T_4 > T_3$ ) graças a uma grande afinidade para as mesmas; daí se compreende o aumento, até ao dobro, dos valores destas hormonas, quando doseadas na sua totalidade (forma livre mais a porção ligada às proteínas de transporte) (12). Os doseamentos das hormonas tireoideias na sua forma livre mantêm-se dentro da normalidade, apesar dos seus níveis variarem conforme as técnicas utilizadas para a sua determinação e, provavelmente, também com a ingestão de iodo (12).

A gravidez acompanha-se de uma depuração renal aumentada de iodo, originando um défice relativo do mesmo, o que conjugado com uma necessidade aumentada de  $T_4$  condiciona um aumento de captação de iodo pela tireóide, levando ao seu aumento de volume e à elevação dos níveis de tireoglobulina (12).

**IMUNO-MODULAÇÃO NA GRAVIDEZ**

Várias alterações ocorrem durante a gravidez para manter o sistema imunológico materno tolerante aos antígenos paternos de histocompatibilidade major expressos pelo feto. Como os esteróides sexuais têm um efeito inibitório na actividade das células B, as altas concentrações de estrogénios produzidos na gravidez contribuem para a diminuição da produção de autoanti-

corpos (29,30).

A gravidez é caracterizada por estimulação do sistema imunológico inato e supressão do sistema imunológico adaptativo (31). Durante a gestação há aumento da percentagem dos granulócitos e diminuição dos linfócitos (31). A proporção de monócitos permanece normal, embora haja uma progressiva activação dos seus marcadores de superfície CD11a, CD54 e CD64 (31). Há também aumento da produção de IL (interleucina) -12 e IL-1 $\beta$  nos monócitos das grávidas e os granulócitos têm uma maior capacidade para sintetizar IL-8 (31). Todas estas alterações são particularmente acentuadas no fim da gestação. Os linfócitos T não apresentam qualquer característica de activação e há uma diminuição da produção de IL-6 (31).

Aplacenta, por estar em contacto directo com o sangue materno, desempenha um papel importante na vigilância imunológica e nos mecanismos da tolerância materna ao feto. Neste processo estão envolvidos vários factores, sendo de salientar o antígeno HLA-G, o ligando Fas, a 2,3-dioxigenase indolamina, as citocinas e os esteróides sexuais (32).

O antígeno HLA-G — um membro do MHC (*major histocompatibility complex*) da classe I — expresso nas células trofoblásticas, inibe a função das células NK e a maturação das células dendríticas, desempenhando uma função importante na tolerância fetal às células maternas

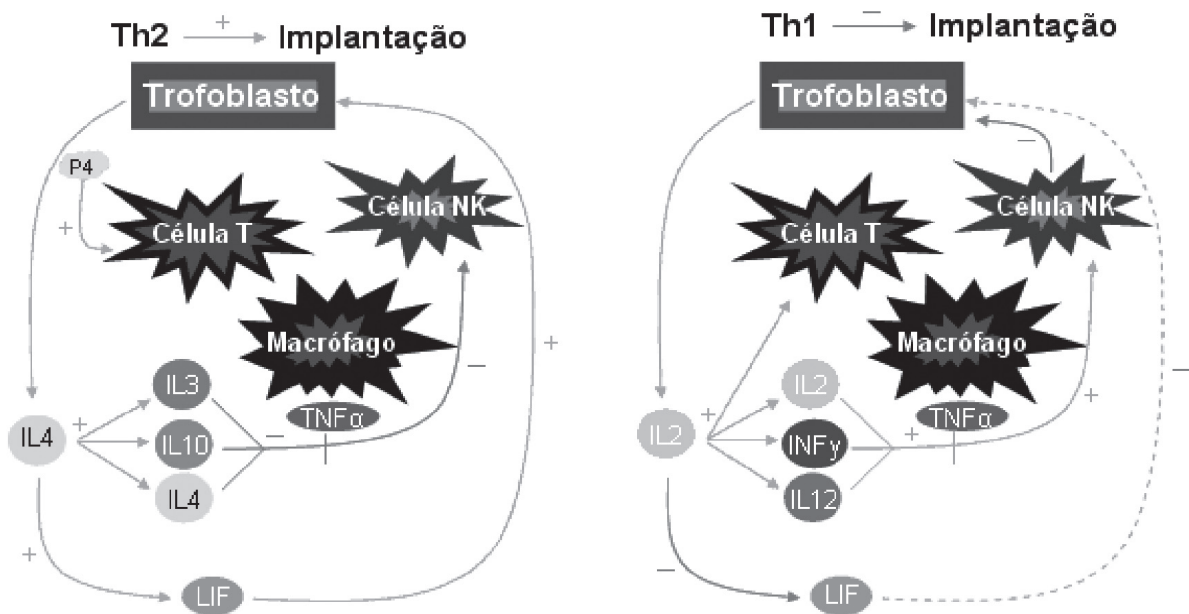


Fig. 1 - As citocinas Th2 (IL-3, 4 e 10), libertadas pelas células T, favorecem a implantação do blastocisto, promovendo o crescimento do trofoblasto através da inibição da actividade das células NK. Inversamente, as citocinas Th1 (IL-2, IL-12 e INF  $\gamma$  também libertadas pelas células T, impedem a gestação, danificando o trofoblasto, através da estimulação das células NK. Os macrófagos contribuem para a actividade NK libertando TNF $\alpha$ . O trofoblasto induz a activação Th2 através da IL-4, enquanto a IL-2 estimula a libertação de citocinas Th1. A progesterona induz a actividade Th2 através da ligação aos linfócitos T. Finalmente, há libertação de LIF (leukemia inhibitory factor), através do controlo positivo ou negativo da IL-4 ou IL-2, respectivamente. Adaptado de Wang et al. (86).

(33,34). De facto, na gravidez o HLA-G, que se expressa também nos monócitos activados pela IL-10 e pelo INF (interferão)  $\gamma$ , protege o feto semi-alogénico da rejeição materna, evitando a acção das células NK e dos linfócitos T citotóxicos (35,36). As células trofoblásticas também podem induzir apoptose, mediada pelo Fas, das células T maternas (37).

A 2,3-dioxigenase indolamina metaboliza o triptofano nas células imunes maternas na área placentária, o que é essencial para o sucesso da gravidez em estudos animais (38).

As células trofoblásticas têm a capacidade de produzir IL-10 e expressar o receptor do GM-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), desempenhando um papel relevante na indução da tolerância ao feto (39). Na gravidez, as células hemi-alogénicas trofoblásticas fetais migram

das vilosidades coriônicas e invadem os tecidos deciduais maternos, atingindo as artérias espirais (40).

As alterações imuno-endócrinas que ocorrem na gravidez induzem a tolerância ao feto e permitem a circulação de células fetais no sangue materno — microquimerismo fetal —, contribuindo para modular a resposta imune materna para antígenos próprios e aloantígenos fetais (41).

Na gravidez normal há redução da razão das células T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, que permanece diminuída até ao 6º mês do período pós-parto (42).

Durante a gestação a resposta imune sofre uma transformação importante, de modo a reduzir a actividade inflamatória — há diminuição das células T *helper* tipo 1 (Th1), em favor das células imunes menos lesivas (células T *helper* tipo 2 [Th2]) (43). Esta transformação

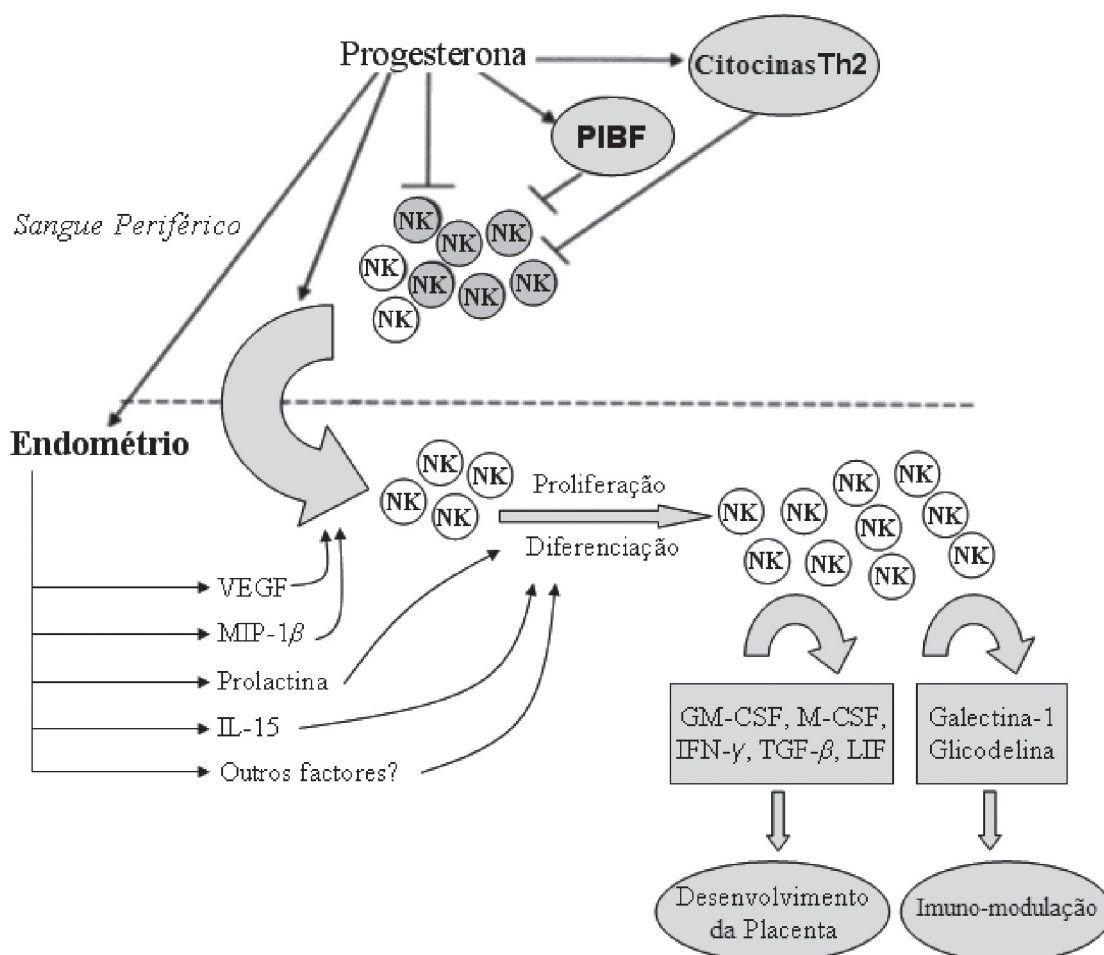


Fig. 2 - A progesterona causa diminuição do número de células NK periféricas e activação da citotoxicidade por acção directa nas células NK e/ou através da promoção de citocinas Th2 e da produção de PIBF (progesterone-induced blocking factor) pelas células T. Isto também facilita a vinda das células NK para o endométrio, através da expressão de receptores nas células NK periféricas e no endométrio, possibilitando a indução de VEGF (vascular endothelial growth factor) e MIP-1 $\beta$  (macrophage inflammatory protein) no endométrio. As células do endométrio, por influência da progesterona, produzem IL-15 e prolactina, que regulam a proliferação das células NK, a diferenciação e produção de citocinas e de outras moléculas que suportam o desenvolvimento da placenta e do trofoblasto, promovendo a imuno-modulação local. Adaptado de Dosiou et al. (87).

do predomínio da resposta imune Th1 para Th2 é caracterizada pela diminuição da produção de citocinas tipo 1 (i.e., IL-2 e  $\text{INF}\gamma$ ) e pelo aumento das citocinas tipo 2 (p.e., IL-4) (44,45). Há uma redução da razão  $\text{INF}\gamma/\text{IL-4}$  — que é uma medida útil da razão  $\text{CD4}^+$  Th1/Th2 — durante a gravidez e na fase inicial do período pós-parto (46). Há, assim, alterações nas células *T helper* e supressoras de modo a permitir a aceitação do feto e a manutenção da gravidez (47).

Tem sido dedicada particular atenção às células NK, como agentes controladores do balanço Th1/Th2 na interface materno-fetal (48).

Vários estudos demonstraram que as células NK são reguladores importantes da auto-imunidade e da tolerância imune, sendo capazes de segregar uma grande variedade de citocinas, o que explica a sua capacidade de exercer múltiplos efeitos num vasto espectro imunológico, estando particularmente implicadas na viabilidade dos transplantes (49-53). A interacção das células NK com o CD1d, expresso nas células trofoblásticas, desempenha uma função específica na interface materno-fetal, promovendo a indução activa de tolerância imune e o desenvolvimento da placenta (54).

Estes mecanismos, aparentemente distintos, estão conectados, através da libertação de citocinas, como o  $\text{TGF}\beta 1$  (*transforming growth factor- $\beta 1$* ) e a IL-10 (55, 56). O  $\text{TGF}\beta 1$  é uma citocina imunossupressora, que inibe a proliferação das células T e B, a actividade citotóxica NK e a citotoxicidade das células T (57,58). É segregado pelos linfócitos que sofrem apoptose e pelos macrófagos que fazem a fagocitose dos corpos apoptóticos (59). Numerosos estudos têm revelado o papel do  $\text{TGF}\beta 1$  na protecção da auto-imunidade, documentando os seus efeitos, em vários modelos experimentais de doenças auto-imunes (60-66), no desenvolvimento embrionário e na regulação imunológica da gravidez, inibindo a produção de citocinas do tipo Th1 e promovendo a diferenciação Th2 (67,68).

A regulação imune da gestação é complexa, estando envolvidos vários factores hormonais na indução do estado Th2 da gravidez. As hormonas como o estradiol, a progesterona e o cortisol têm concentrações elevadas durante a gestação e desempenham vários efeitos imunológicos para manter o desenvolvimento do feto e garantir a duração normal da gravidez (69).

Na gravidez há aumento da produção de glicocorticóides, devido à produção de CRH pela placenta, que vai actuar no eixo hipotalâmico-hipofisário (70,71).

A progesterona, de forma particular, contribui para a imuno-modulação associada à gravidez. (72,73). Os efeitos imunológicos da progesterona são mediados, parcialmente, por uma fracção de 34 kDa, denominada PIBF (*progesterone-induced blocking factor*) (74). Este factor, produzido pelas células T activadas expostas à progesterona, afecta os macrófagos e as células NK placentárias e, também, as células circulantes (75). O PIBF é dotado de propriedades imunomoduladoras, tais como a capacidade de regular a expressão de perforinas pelas células NK (76). Também afecta o balanço Th1/Th2

através do aumento da produção de IL-3, IL-4 e IL-10 e da diminuição da produção de IL-12 nos linfócitos e macrófagos (77). Os estrogénios têm um efeito similar no balanço Th1/Th2 (78). A progesterona, através da sua capacidade de estimular a síntese de citocinas Th2, promove a produção de hCG (*human chorionic gonadotropin*) no trofoblasto (79). A hCG, subsequentemente, estimula a formação de progesterona, criando, assim, um mecanismo de *feedback* positivo (80).

Todos estes mecanismos contribuem para a promoção Th2, com aumento significativo da produção de IL-12 e de  $\text{TNF}\gamma$  no terceiro trimestre da gravidez, relativamente ao período pós-parto (69).

No período pós-parto as alterações imunes associadas à regulação diferencial das respostas Th1 e Th2 favorecem a resposta Th1, que está associada à recidiva de várias doenças auto-imunes (81-85).

## CONCLUSÃO

Frequentemente a doença auto-imune da tireóide melhora durante a gravidez e exacerba-se no período pós-parto. Este fenómeno está baseado na tolerância imune induzida pelo ambiente hormonal da gestação. O sistema endócrino sofre alterações significativas, de modo a proporcionar uma evolução normal da gestação.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Mulder JE. Thyroid disease in women. Women's health issue, part I. Med Clin N Am 1998;82:103-1123.
- 2 - Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF Jr, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. Mayo Clin Proc 1990;65:461-74.
- 3 - Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972;113:14-20.
- 4 - Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. Endocr Rev 1996;17:639-69.
- 5 - Evain-Brion D. Maternal endocrine adaptations to placental hormones in humans. Acta Paediatr Suppl 1999;88:12.
- 6 - Emmi AM, Skurnick J, Goldsmith LT, et al. Ovarian control of pituitary hormone secretion in early human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:1359-63.
- 7 - Handwerger S, Brar A. Placental lactogen, placental growth hormone, and decidual prolactin. Semin Reprod Endocrinol 1992;10:106.
- 8 - Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Evain-Brion D. Human placental growth hormone. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1526-34.
- 9 - Yamashita S, Melmed S. Insulin like growth factor I regulation of growth hormone gene transcription in primary rat pituitary cells. J Clin Invest 1987;79:449-52.
- 10 - Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972;112:1095-100.

- 11 - Levitz M, Young BK. Estrogens in pregnancy. *Vitam Horm* 1977;35:109-47.
- 12 - Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-33.
- 13 - Genazzani AR, Fraioli F, Hurlimann J, Fioretti P, Felber JP. Immunoreactive ACTH and cortisol plasma levels during pregnancy. Detection and partial purification of corticotrophin-like placental hormone: the human chorionic corticotrophin (HCC). *Clin Endocrinol* 1975 4:1.
- 14 - Okamoto E, Takagi T, Makino T, et al. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin and cortisol in human plasma during pregnancy and delivery and postpartum. *Horm Metab Res* 1989; 21:566-72.
- 15 - Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology* 1991; 181:531-5.
- 16 - Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy. Role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest* 1988; 81:798-806.
- 17 - Stock S, Bremme K, Uvnas-Moberg K. Plasma levels of oxytocin during the menstrual cycle, pregnancy and following treatment with HMG. *Hum Reprod* 1991;6:1056-62.
- 18 - Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1997;89:873-83.
- 19 - Davis OK, Hawkins DS, Rubin LP, Posillico JT, Brown EM, Schiff I. Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:850-2.
- 20 - Bertelloni S, Baroncelli GI, Pelletti A, Battini R, Saggese G. Parathyroid hormone related protein in healthy pregnant women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:195-7.
- 21 - Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone related protein? *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995; 32:299-343.
- 22 - Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, Mallette LE, Ravin N, Broadus AE. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986;81:451-6.
- 23 - Zerwekh JE, Breslau NA. Human placental production of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3: biochemical characterization and production in normal subjects and patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:192-6.
- 24 - Carr BR, Parker CR Jr, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:416-22.
- 25 - Carr BR, Gant NF. The endocrinology of pregnancy-induced hypertension. *Clin Perinatol* 1983;10:737-61.
- 26 - Casey ML, MacDonald PC. Extraadrenal formation of a mineralocorticosteroid: deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulphate biosynthesis and metabolism. *Endocr Rev* 1982;3:396-403.
- 27 - Milewich L, Gomez-Sanchez C, Madden JD, et al. Dehydroisoandrosterone sulfate in peripheral blood of premenopausal, pregnant and postmenopausal women and men. *J Steroid Biochem* 1978;9:1159-64.
- 28 - Tunbridge RD, Donnai P. Plasma noradrenaline in normal pregnancy and in hypertension of late pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:105-8.
- 29 - Kincade PW, Medina KL, Smithson G, Scott DC. Pregnancy: a clue to normal regulation of B lymphopoiesis. *Immunol Today* 1994;15:539-44.
- 30 - Smyth PA, Wijeyaretne CN, Kaluarachi WN, et al. Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid* 2005;15:474-7.
- 31 - Luppi P, Haluszczak C, Betters D, Richard CA, Trucco M, DeLoia JA. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *J. Leukoc Biol* 2002 72:874-84.
- 32 - Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000;12:731-7.
- 33 - Pazmany L, Mandelboim O, Vales-Gomez M, Davis DM, Reyburn HT, Strominger JL. Protection from natural killer cell-mediated lysis by HLA-G expression on target cells. *Science* 1996;274:792-5.
- 34 - Rouas-Freiss N, Goncalves RM, Menier C, Dausset J, Carosella ED. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:11520-5.
- 35 - Carosella ED, Rouas-Freiss N, Paul P, Dausset J. HLA-G: A tolerance molecule from the major histocompatibility complex. *Immunol Today* 1999;20:60-62.
- 36 - Horuzsko A, Lenfant F, Munn DH, Mellor AL. Maturation of antigen-presenting cells is compromised in HLA-G transgenic mice. *Int Immunol* 2001;13:385-94.
- 37 - Jiang SP, Vacchio MS. Multiple mechanisms of peripheral T cell tolerance to the fetal "allograft". *J Immunol* 1998; 160:3086-90.
- 38 - Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, Smith K, Molina H, Mao D, Munn DH. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol* 2001;2:64-8.
- 39 - Bennett WA, Lagoo-Deenadayan S, Whitworth NS, Stoppale JA, Barber WH, Hale E, Brackin MN, Cowan BD. Expression and production of interleukin-10 by human trophoblast: relationship to pregnancy immunotolerance. *Early Pregnancy Sep* 1997;3:190-8.
- 40 - Loke YW, King A, Gardner L, Carter NP. Evidence for the expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptors by human first trimester extravillous trophoblast and its response to this cytokine. *J Reprod Immunol Jun* 1992;22:33-45.
- 41 - Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3315-20.
- 42 - Watanabe M, Iwatani Y, Hidaka Y, Mitsuda N, Amino N. Changes in soluble CD4 CD8 proteins in healthy pregnant and postpartum women. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36:220-7.
- 43 - Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999; 9:643-6.
- 44 - Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Hakansson L. Lymphocyte subsets and mitogen stimulation of blood lymphocytes in normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:70-9.
- 45 - Marzi M, Viganò A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, Clerici M. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:127-33.
- 46 - Reinhard G, Noll A, Schleich H, Mallman P, Ruecker AV. Shifts in the Th1/Th2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:933-8.

- 47 - Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda T, Hidaka Y, Mitsuda N, Morim Y, Amino N. Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:368-77.
- 48 - Tsuda H, Sakai M, Michimata T, Tanebe K, Hayakawa S, Saito S. Characterization of NKT cells in human peripheral blood and decidual lymphocytes. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:295-302.
- 49 - Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. Natural killer-like non-specific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated V14 NKT cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5690-3.
- 50 - Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural Killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000;192:921-30.
- 51 - Seino KI, Fukao K, Muramoto K, et al. Requirement for natural killer T (NKT) cells in the induction of allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2577-81.
- 52 - Sonoda KH, Taniguchi M, Stein-Streilein J. Long-Term Survival of Corneal Allografts Is Dependent on Intact CD1d-Reactive NKT Cells. *J Immunol* 2002;168:2028-34.
- 53 - Dosiou C, Giudice LC. Natural Killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005;26:44-62.
- 54 - Boyson JE, Rybalov B, Koopman LA, et al. CD1d and invariant NKT cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:13741-6.
- 55 - Gao Y, Herndon JM, Zhang H, Griffith TS, Ferguson TA. Antiinflammatory effects of CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis. *J Exp Med* 1998;188:887-96.
- 56 - Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997;390:350-1.
- 57 - Rook AH, Kehl JH, Wakefield LM, et al. Effects of transforming growth factor  $\beta$  on the functions of natural killer cells: depressed cytolytic activity and blunting of interferon responsiveness. *J Immunol* 1986;136:3916-20.
- 58 - Lee GL, Ellingsworth LR, Gillis S, Wall R, Kincade PW.  $\beta$  Transforming growth factors are potential regulators of B lymphopoiesis. *J Exp Med* 1987;166:1290-9.
- 59 - Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990; 150:1397-1400.
- 60 - Boirivant M, Fuss IJ, Chu A, Strober W. Oxazolone colitis: a murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with autoantibodies to interleukin 4. *J Exp Med* 1998; 188: 1929-39.
- 61 - Hahm KB, Im YH, Lee C, Parks WT, Bang YJ, Green JE, Kim SJ. Loss of TGF- $\beta$  signalling contributes to autoimmune pancreatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1057-65.
- 62 - Chernajovsky Y, Adams G, Triantaphyllopoulos K, Ledda MF, Podhajcer OL. Pathogenic lymphoid cells engineered to express TGF $\beta$ 1 ameliorate disease in a collagen-induced arthritis model. *Gene Ther* 1997;4:553-9.
- 63 - Guimaraes VC, Quintans J, Fisfalen ME, et al. Immunosuppression of thyroiditis. *Endocrinol* 1996;137:2199-207.
- 64 - Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) in autoimmune diseases. *J Autoimm* 2000;14:23-42.
- 65 - Piccirillo CA, Chang Y, Prud'homme GJ. TGF- $\beta$ 1 somatic gene therapy prevents autoimmune disease in nonobese diabetic mice. *J Immunol* 1998;161:3950-6.
- 66 - Grande JP. Role of transforming growth factor- $\beta$  in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214:27-40.
- 67 - Clark DA, Falbo M, Rowley RB, Banwatt D, Stedronska-Clark J. Active suppression of host-vs-graft reaction in pregnant mice. IX. Soluble suppressor activity obtained from allopregnant mouse decidua that blocks the cytolytic effector response to IL-2 is related to transforming growth factor  $\beta$ . *J Immunol* 1988;141:3833-40.
- 68 - Bridoux F, Badou A, Saoudi A, Bernard I, Druet E, Pasquier R, Druet P, Pelletier L, et al. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )-dependent inhibition of T helper cell 2 (Th2)-induced autoimmunity by self-major histocompatibility complex (MHC) class II-specific, regulatory CD4+ T cell lines. *J Exp Med* 1997;185:1769-75.
- 69 - Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, et al. IL-12, TNF- $\gamma$ , and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4933-8.
- 70 - Goland RS, Conwell IM, Warren WB, Wardlaw SL. Placental corticotropin-releasing hormone and pituitary-adrenal function during pregnancy. *Neuroendocrinology* 1992;56: 742-9.
- 71 - Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: Challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005;26:775-99.
- 72 - Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995;155:128-33.
- 73 - Brosens, Gellersen B. Death or survival - progesterone-dependent cell fate decisions in the human endometrial stroma. *J Mol Endocrinol* 2006;36:389-98.
- 74 - Szekeres-Bartho J, Kilar F, Falkay G, Csernus V, Torok A, Pacsa AS. The mechanism of the inhibitory effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: I. Progesterone-treated lymphocytes release a substance inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;9:15-8.
- 75 - Faust Z, Laskarin G, Rukavina D, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42:71-5.
- 76 - Szekeres-Bartho J, Autran B, Debre P, Andreu G, Denver L, Chauat G. Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. *Cell Immunol* 1989;122:281-94.
- 77 - Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996;31:81-95.
- 78 - Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:107-19.
- 79 - Laskarin G, Strbo N, Sotosek V, Rukavina D, Faust Z, Szekeres-Bartho J, Podack ER. Progesterone directly and indirectly affects perforin expression in cytolytic cells. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:312-20.
- 80 - Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000;47:87-103.
- 81 - Rochester DB, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005;15:1287-90.
- 82 - Nicholson WK. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006;16:573-82.
- 83 - Schindler AE. Endocrinology of pregnancy: consequences for the diagnosis and treatment of pregnancy disorders. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:386-8.

- 84 - Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid* 2004;14:5-15.
- 85 - Premawardhana LDKE, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 2004;14:610-5.
- 86 - Wang H, Sudhansu K, Dey SD, Maccarrone M, Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr Rev* 2006;27:427-48.
- 87 - Dosiou C, Giudice LC. Natural Killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005;26:44-62.

**Correspondência:**

Dr. Celestino Neves  
Serviço de Endocrinologia  
Hospital de São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto

e-mail: celestino.neves@sapo.pt