

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Alteração do perfil de citocinas maternas em período gestacional e o diagnóstico de anomalias fetais congênitas: revisão sistemática e estudo pré-clínico

Dalana Faleiro

Porto Alegre, 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Alteração do perfil de citocinas maternas em período gestacional e o diagnóstico de anomalias fetais congênitas: revisão sistemática e estudo pré-clínico

Dalana Faleiro

Orientadora: Professora Dra. Elizabeth
Obino Cirne-Lima

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2022

CIP - Catalogação na Publicação

FALEIRO, DALANA

Alteração do perfil de citocinas maternas em período gestacional e o diagnóstico de anomalias fetais congênitas: revisão sistemática e estudo pré-clínico / DALANA FALEIRO. -- 2022. 122 f.

Orientadora: Elizabeth Obino Cirne Lima.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. citocinas maternas. 2. perfil de citocinas. 3. anomalias congênitas. 4. Zika vírus. I. Obino Cirne Lima, Elizabeth, orient. II. Título.

“Não deixe mentes pequenas te convencerem que seus sonhos são grandes demais”.

Autor desconhecido

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, Flavio, à Tábata e Pâmela, e ao Augusto, que sempre estiveram ao meu lado, e, principalmente, de forma especial, à minha mãe, minha maior inspiração e fonte (incassável) de incentivo diário.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai, Flavio, à minha mãe, Silvana, e às minhas irmãs, Tábata e Pâmela, pelo estímulo e compreensão ao longo dos anos dedicados a este trabalho. Estiveram ativamente presentes, me auxiliando de forma **determinante** a seguir em frente e finalizar esta etapa. Meus pais são minha inspiração para querer mais, buscar por novos objetivos e ser sempre melhor.

Agradeço ao Augusto, por ser Tudo! A torcida incansável fez toda a diferença nas minhas decisões. Obrigada por abraçar e dar continuidade aos nossos projetos paralelos (a esse) com tanta dedicação.

Agradeço aos professores e colegas, que de alguma forma estiveram presentes na minha caminhada, agregando ao processo de vencer obstáculos e de aprimoramento à minha caminhada profissional. A importância do acolhimento e de redes de apoio ficaram ainda mais claras no correr da realização desta pesquisa.

Aos amigos e familiares próximos, agradeço por estarem comigo e por mim!
Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	15
INTRODUÇÃO.....	17
REVISÃO DA LITERATURA.....	18
1 Estratégia para localizar e selecionar as informações.....	18
2 Mapa conceitual.....	22
3 Perfil de citocinas maternas e alterações congênitas fetais.....	23
3.1 Gestação e saúde da mulher.....	23
3.2 Gestação e desenvolvimento fetal.....	26
3.3 Sistema imunológico materno e fetal no decorrer da gestação.....	28
3.4 Perfil de citocinas específicas.....	34
3.4.1. Interferon-gama (IFN- γ).....	34
3.4.2. Fator de necrose tumoral (TNF- α).....	35
3.4.3. Interleucina 6 (IL-6).....	36
3.4.4. Interleucina 2 (IL-2).....	36
3.4.5. Interleucina 10 (IL-10).....	37
3.4.6. Interleucina 4 (IL-4).....	37
4 Complicações na gravidez.....	37
5 Zika Vírus - Infecção em período gestacional.....	40
6 Anomalias congênitas	44
7 Diagnóstico, perspectivas e tratamento.....	47
JUSTIFICATIVA.....	50
HIPÓTESES.....	52
OBJETIVOS.....	53
Objetivo principal.....	53
Objetivos secundários.....	53

REFERÊNCIAS.....	54
MANUSCRITO 1.....	68
MANUSCRITO 2.....	71
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74
ANEXO.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CZS - Síndrome Congênita do ZIKV

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HSCs – células-tronco hematopoiéticas

DNA - Ácido desoxirribonucleico

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

IFN - Interferon

IFN- α - Interferon-alpha

IFN- γ – Interferon-gama

IL-1 β - interleucina 1 beta

IL-1 – Interleucina -1

IL-2 – Interleucina -2

IL-4 - Interleucina -4

IL-5 - Interleucina -5

IL-6 – Interleucina -6

IL-8 - Interleucina -8

IL-10 - Interleucina -10

IL12 - Interleucina -12

IL-13 - Interleucina -13

IL-15 - Interleucina -15

IL-17 - Interleucina -17

IL-23 - Interleucina -23

JAK-STAT - *the janus kinase/signal transducer and activator of transcription*

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

LIF – Fator inibidor de leucemia

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

NK - células exterminadoras naturais (do inglês, *Natural Killer cell*)

PCR - Proteína C reativa

PubMed - *U.S. National Library of Medicine, U.S. National Institutes of Health*

qRT-PCR – *Quantitative reverse transcription - polymerase chain reaction*

SAF - Síndrome antifosfolípídica

SciELO - *Scientific Electronic Library Online*

SNC - Sistema nervoso central

STAT6 – Transdutor de sinal e ativador de transcrição 6

TNF- α - Fator de necrose tumoral – α

Tregs - células T reguladoras

WHO - *World Health Organization*

ZIKV – Zika Vírus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa conceitual esquemático. Fonte: Da autora.

Figura 2. Alterações nos componentes do sistema imunológico materno durante a gravidez com base na literatura atual. *Bregs: células B regulatórias. Fonte: ABU-RAYA et al., 2020.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Revisão Sistemática da Literatura. Fonte: Da autora.

RESUMO

Muitos são os agentes externos/ambientais que podem interferir no curso da gravidez e resultar em alteração no perfil de citocinas maternas, tendo como consequência importantes complicações tanto para a gestante, quanto para o feto. As alterações congênitas resultante de complicações maternas, por exemplo, geram importante impacto na vida dos pais e da criança acometida, assim como para a comunidade onde vivem. Casos de infecção por ZIKV em período gestacional são diretamente relacionados a microcefalia e demais alterações neurológicas e de desenvolvimento fetal geral, consequências graves que permanecem sem diagnóstico preciso. Nesta perspectiva, inúmeros estudos buscam elucidar questões pendentes quanto a mecanismos, formas de infecção e atuação do sistema imunológico, assim como possíveis formas de tratamento nos casos de alteração no perfil de citocinas maternas e suas consequências, tendo em vista a relevância clínica e benefício para os pacientes acometidos. Sendo assim, objetivou-se avaliar e sintetizar informações disponíveis na literatura quanto ao perfil de citocinas maternas no decorrer da gestação com a presença de feto com alterações congênitas, assim como: avaliar alterações no perfil de citocinas de camundongos gestantes, devido infecção por ZIKV durante período gestacional, e caracterizar vias e possíveis biomarcadores associados. Para tanto, a realização de revisão sistemática da literatura foi realizada, junto a estudo pré-clínico. As evidências relatadas reforçam o papel e importância do sistema imunológico materno no decorrer da gravidez e ressaltam a necessidade da busca constante pela compreensão, de fato, da atuação do sistema imunológico em diferentes cenários a fim de que se possa traçar perfis. O conhecimento a respeito do perfil de citocinas maternas pode vir a auxiliar no planejamento, diagnóstico e

tratamento de doenças envolvendo tanto a gestante, quanto o feto, sendo importante aliado clínico no desfecho de inúmeras doenças.

Palavras-chave: citocinas maternas, anomalias congênitas, perfil de citocinas, Zika vírus, anormalidades fetais.

ABSTRACT

Many external/environmental agents can interfere in the course of pregnancy and change the profile of maternal cytokines, resulting in important complications for both pregnant women and fetuses. Congenital anomalies resulting from maternal complications, for example, generate an important impact on parents, the affected child, and the community where they live. Cases of ZIKV infection during pregnancy are directly related to microcephaly and other neurological and general fetal development changes, serious consequences that remain without a precise diagnosis. In this perspective, numerous studies seek to elucidate pending questions regarding the mechanisms, forms of infection and the performance of the immune system, as well as possible forms of treatment in cases of alteration in the maternal cytokine profile and its consequences, in view of the clinical relevance and benefit for the affected patients. Therefore, the objective was to evaluate and synthesize information available in the literature regarding the profile of maternal cytokines during pregnancy with the presence of a fetus with congenital alterations, as well as: to evaluate alterations in the cytokine profile of pregnant mice, due to ZIKV infection during gestational period, and to characterize pathways and possible associated biomarkers. Therefore, a systematic literature review was carried out, together with a pre-clinical study. The reported evidence reinforces the role and importance of the maternal immune system during pregnancy and emphasizes the need to constantly seek to understand, in fact, the role of the immune system in different scenarios in order to draw profiles. Knowledge about the profile of maternal cytokines can help in the planning, diagnosis and treatment of diseases involving both the pregnant woman and the fetus, being an important clinical ally in the outcome of numerous diseases.

Keywords: maternal cytokines, congenital anomalies, cytokine profile, Zika virus, fetal abnormalities.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico atua através de inúmeras vias e cascatas de sinalização buscando equilíbrio e proteção para o corpo humano. As células que atuam na imunidade inata e adaptativa exercem grande função na homeostase metabólica, formando perfil de citocinas ideal conforme as necessidades fisiológicas. O perfil de citocinas é determinado e se altera em resposta a presença ou não de agentes infecciosos, toxinas, patologias, traumas, e até mesmo em processos fisiológicos naturais, como durante a gravidez (SARAFANA et al., 2007; CRUVINEL et al., 2010; ABU-RAYA et al., 2020).

O perfil de citocinas maternas apresenta alterações desde o início da gestação, preparando e adaptando o corpo a ponto de deixá-lo apto e receptivo para implantação do embrião, quando ainda blastocisto, assim como para o desenvolvimento do feto e estruturas adjacentes. Estudos científicos têm demonstrado a importância da atuação do sistema imunológico e como este age na gestação com desenvolvimento normal – sem parto prematuro, com feto saudável e sem complicações para a gestante. Nesta mesma linha, alterações quanto a processos gestacionais que apresentam variações também vem sendo estudadas. Parto prematuro, ruptura da membrana, infecções virais e bacterianas, diabetes gestacionais, ação de agentes ambientais tóxicos, entre outras que, conseqüentemente, podem resultar em anomalia no feto, tem demonstrado certos padrões de alterações de citocinas maternas, os quais a ciência tem procurado mapear (CRUVINEL et al., 2010; ABU-RAYA et al., 2020).

Como exemplo, quando em contato com inflamação intrauterina o padrão de expressão gênica no cérebro pode ser alterado, tendo efeito significativo em vias

envolvidas em déficits neurocomportamentais, motores, psicossociais e estruturais, podendo resultar em alterações congênitas. Para tanto, mecanismos entre resposta inflamatória e lesão fetal pré-natal devem ser melhor elucidados para viabilizar o traçado de estratégias terapêuticas e de diagnóstico (SMITH et al., 2007).

Já em casos de infecção por ZIKV em gestantes, microcefalia fetal e alterações entre outras alterações congênitas são relatadas. Contudo, o diagnóstico de infecção ainda é bastante limitado, dificultando tratamento. Neste sentido, há perspectivas quanto a melhora do diagnóstico e tratamento da infecção por ZIKV, resultando em melhor prognóstico, sendo perfil de citocinas maternas possível fonte promissora de informações.

Frente ao exposto, é evidente e de conhecimento científico, o quanto a dinâmica do sistema imunológico e sua regulação no decorrer da gestação são determinantes para bons resultados. Contudo, as informações que se tem atualmente ainda são escassas quando se trata de diagnóstico, planejamento e aplicação a nível terapêutico.

REVISÃO DA LITERATURA

1 Estratégia para selecionar e localizar as informações

A partir das bases de dados *on-line* PubMed (*U.S. National Library of Medicine, U.S. National Institutes of Health*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), realizou-se a revisão sistemática da literatura. Livros e diretrizes de órgãos nacionais e internacionais também foram considerados.

O total de artigos encontrados para cada base resultou de buscas utilizando as palavras-chave: “*maternal cytokines*”, “*congenital anomalies*”, “*cytokine profile*”, “*pregnancy*”, “*Zika virus*”, “*fetal abnormalities*”, e combinações (Tabela1).

Especificação dos descritores:

- 1- Citocinas maternas, “*maternal cytokines*”
- 2- Anomalias congênitas, “*congenital anomalies*”
- 3- Perfil de citocinas, “*cytokine profile*”
- 4- Gravidez, “*pregnancy*”
- 5- Zika virus
- 6- Anormalidades fetais, “*fetal abnormalities*”

Tabela 1: Revisão Sistemática da Literatura. Fonte: Da autora.

Combinações	PubMed	Scielo	LILACS
1	11335	18	64
2	676039	209	8690
3	60053	90	216
4	1061994	4272	36466
5	9448	322	804
6	84817	120	3784
1 + 2	203	0	0
1 + 3	1055	3	9
1 + 4	7694	11	51
1 + 5	44	0	0
1 + 6	484	1	2
2 + 3	290	0	0
2 + 4	82099	24	1084
2 + 5	1397	7	48
2 + 6	54860	6	2916
3 + 4	1760	3	11
3 + 5	61	1	1

3 + 6	61	0	0
4 + 5	2069	44	170
4 + 6	60892	51	0
5 + 6			
1 + 2 + 3	22	0	0
1 + 2 + 4	140	0	0
1 + 2 + 5	14	0	0
1 + 2 + 6	94	0	0
1 + 3 + 4	747	2	7
1 + 3 + 5	7	0	0
1 + 3 + 6	44	0	0
1 + 4 + 5	35	0	0
1 + 4 + 6	446	1	1
1 + 5 + 6	13	0	0
2 + 3 + 4	31	0	0
2 + 3 + 5	9	0	0
2 + 3 + 6	28	0	0
2 + 4 + 5	926	1	20
2 + 4 + 6	39989	4	848
2 + 5 + 6	420	0	34
3 + 4 + 5	420	0	0
3 + 4 + 6	63	0	0
3 + 5 + 6	5	0	0
4 + 5 + 6	383	0	19
1 + 2 + 3 + 4	18	0	0
1 + 2 + 3 + 5	3	0	0
1 + 2 + 3 + 6	15	0	0
1 + 2 + 4 + 5	13	0	0
1 + 2 + 4 + 6	83	0	0
1 + 2 + 5 + 6	9	0	0
1 + 3 + 4 + 5	5	0	0
1 + 3 + 4 + 6	2	0	0
1 + 3 + 5 + 6	2	0	0
1 + 4 + 5 + 6	12	0	0
2 + 3 + 4 + 5	6	0	0
2 + 3 + 4 + 6	17	0	0
2 + 3 + 5 + 6	5	0	0
2 + 4 + 5 + 6	339	0	14
3 + 4 + 5 + 6	5	0	0
1 + 2 + 3 + 4 + 5	3	0	0
1 + 2 + 3 + 4 + 6	13	0	0
1 + 2 + 3 + 5 + 6	2	0	0

1 + 2 + 4 + 5 + 6	8	0	0
1 + 3 + 4 + 5 + 6	2	0	0
2 + 3 + 4 + 5 + 6	5	0	0
1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6	2	0	0

Com base nessas informações, títulos e resumos dos artigos foram analisados e os trabalhos relacionados aos objetivos aqui propostos foram obtidos em seu formato original. A etapa final de inclusão ou exclusão dos trabalhos ao referencial bibliográfico se deu a partir da leitura completa dos mesmos. Por fim, o material de interesse foi selecionado e 161 artigos foram utilizados para o desenvolvimento da escrita introdutória.

2 Mapa conceitual

O perfil de citocinas materno durante o período de gravidez revela informações importantes a respeito do cenário gestacional, tendo relevância tanto para questões relacionadas a saúde da mãe, quanto à saúde do feto. Citocinas como marcadores e indicadores de complicações maternas e do desenvolvimento embrionário vem sendo cada vez mais pesquisadas, tendo em vista que modificações bruscas no perfil de citocinas maternas durante a gestação podem indicar problemas graves, entre elas: pré-eclâmpsia, parto prematuro, infecção materna e/ou fetal - complicações no desenvolvimento fetal e alterações congênitas.

Neste contexto, há descobertas recentes, porém muitas ainda pouco exploradas. O mapeamento e perspectivas quanto a aplicação de terapias a partir de resultados adversos de citocinas durante a gravidez ainda é bastante limitado e incipiente.

Avanços nesse sentido são esperados pelo meio científico a fim de proporcionar melhores prognósticos para a população de risco aqui evidenciada. Além disso, uma melhor avaliação do que já está descrito na literatura se torna fundamental, tendo em vista a necessidade de relacionar informações obtidas, com planejamento de trabalhos futuros e possíveis aplicações na área. Sendo assim, a metodologia de revisão sistemática da literatura se torna fonte promissora de informações (Figura 1).

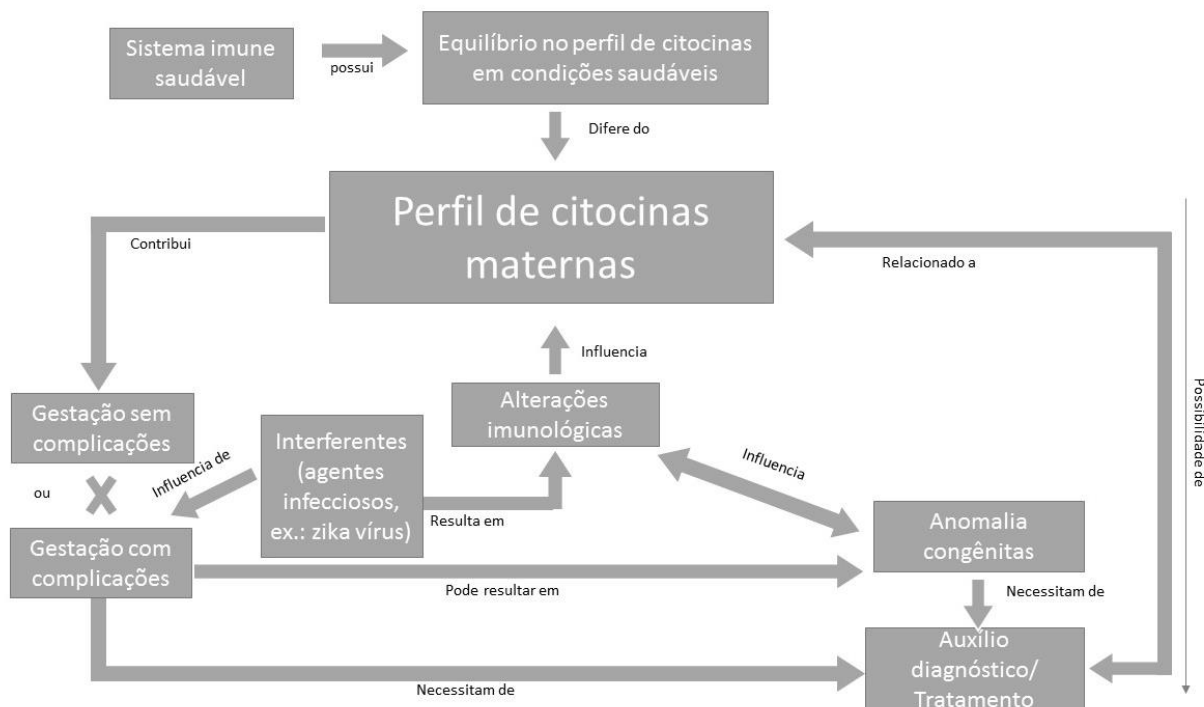


Figura 1. Mapa conceitual esquemático. Fonte: Da autora.

3 Perfil de citocinas maternas e alterações congênitas fetais

3.1 Gestação e saúde da mulher

Grandes mudanças fisiológicas, imunológicas, físicas e psicológicas são observadas no corpo feminino no decorrer da gestação. Adaptações maternas ocorrem com o intuito de permitir o desenvolvimento fetal sem a percepção de que seria um corpo estranho, proteger a saúde da mulher e preservar o desenvolvimento fetal de patógenos e possíveis respostas imunológicas exacerbadas, provocadoras de anomalias e consequências danosas aos indivíduos envolvidos (CRUVINEL et al., 2010; SPENCE, et al., 2021).

Logo nos primeiros dias do processo gestacional, mudanças fisiológicas e comportamentais podem ser observadas em decorrência de variações hormonais. Entre os sintomas iniciais mais recorrentes, além da interrupção do ciclo menstrual, pode-se mencionar fadiga, seios sensíveis, náuseas, aversão a alimentos específicos, oscilações no humor, acréscimo de ou perda de peso e cefaleia.

No entanto, há variedade de mutações muito além do perceptível. Complexas e minuciosas, ocorrem, por exemplo, no sistema imunológico, que passa a ter grande interação entre as proteínas de fase aguda, de coagulação, sistemas complementares e expressão de citocinas (Figura 2) (ABU-RAYA et al., 2020; SPENCE, et al., 2021).

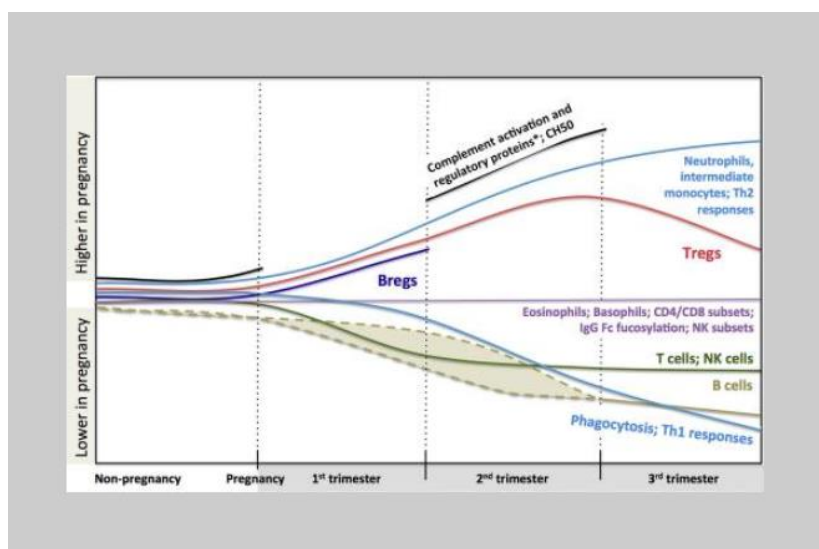


Figura 2. Alterações nos componentes do sistema imunológico materno durante a gravidez com base na literatura atual. Fonte: ABU-RAYA et al., 2020.

Junto a isso, cuidados importantes são indicados, como por exemplo o controle e ingestão de ácido fólico para a prevenção de defeitos do tubo neural. Durante o primeiro trimestre de gestação (entre 1 e 14 semanas), o risco de aborto é maior, sendo indicado a ingestão de vitaminas e evitar uso de bebidas alcólicas,

medicamentos e fumo, assim como ingestão de cafeína entre outras substâncias abortivas. Drogas ilícitas devem ser evitadas para minimizar as chances de defeitos congênitos (CRUVINEL et al., 2010; ABU-RAYA et al., 2020).

No decorrer dos meses o acompanhamento de sinais vitais da gestante e do feto são controlados de maneira periódica, a fim de monitorar, prevenir e tratar o necessário. Peso, estado nutricional, bom funcionamento fisiológico através do monitoramento de marcadores e realização de exames vasculares são de suma importância. Concomitante, é realizado o acompanhamento do desenvolvimento fetal, a partir de parâmetros de crescimento e desenvolvimento a serem seguidos (SARAFANA et al., 2007; CRUVINEL et al., 2010; ABU-RAYA et al., 2020).

Nestes diferentes períodos a dinâmica do sistema fisiológico, células imunológicas, citocinas e demais vias envolvidas sofrem alterações drásticas para permitir que a gestação siga de forma saudável tanto para a mãe, quanto para o feto. No processo em curso, a proteção imunológica da vida em formação deve ser eficaz sem causar danos para o indivíduo que gera o feto. Nessa circunstância, cabe considerar o fato de que o sistema imunológico pode considerar o feto com um enxerto semi-alógeno, sendo necessária modulação para tolerar e proteger os indivíduos envolvidos de possíveis danos imunomediados, assim como contra patógenos (YOCKEY; IWASAKI, 2018).

Nessa perspectiva, alterações dinâmicas são observadas na resposta imune materna e fetal, dependente da fase da gestação e do desenvolvimento fetal. Estes mecanismos são cruciais para o sucesso reprodutivo. Contudo, as vias e cascatas de sinalização que asseguram a ação, controle e efetividade desses processos no decorrer da gravidez ainda não são elucidados de modo satisfatório a ponto de

auxiliar diagnósticos e tratamentos (PAZOS et al., 2012; KOLLMANN et al., 2017; YOCKEY; IWASAKI, 2018).

3.2 Gestação e desenvolvimento fetal

O desenvolvimento fetal inicia com a fecundação dos gametas, formação do zigoto e implantação do embrião (blastocisto) na parede do endométrio. A partir da adesão, a massa interna do blastocisto confere continuidade à divisão e diferenciação celular. A massa interna dará origem ao feto, e a camada externa do embrião, trofoectoderma, dará origem a placenta que, junto a estruturas adjacentes, se preparam para dar suporte ao bebê, dando início à interação entre mãe e feto (ABU-RAYA et al., 2020).

Quanto a diferenciação celular, após fase de blástula, se dá início a gastrulação, etapa caracterizada pela formação de três camadas germinativas: ectoderme, mesoderme e endoderme. A ectoderme dará origem ao Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico, olhos, parte interna dos ouvidos e pele. A mesoderme originará o coração, o sistema circulatório e a base dos ossos, ligamentos, rins e sistemas reprodutivos do bebê. Já os pulmões e os intestinos se desenvolvem nas camadas mais internas das células, chamadas de endoderme (INGSTRUP et al., 2016; ABU-RAYA et al., 2020).

O primeiro trimestre (entre 1-14 semanas) é um período crítico para o feto, quando órgãos e estruturas fundamentais tomam forma. Logo nas primeiras semanas (3-4 semanas após concepção), a neurulação é responsável pelo desenvolvimento do tubo neural, dando suporte às estruturas que originarão o cérebro e a medula espinhal. Na sequência, inicia-se a formação do coração e outros órgãos, olhos e ouvidos. Entre a sétima semana e décima segunda semana o nariz, membros

inferiores e superiores, olhos e genitais se tornam aparentes. Ao final da 12 semana as estruturas intestinais já estarão presentes, dando continuidade ao crescimento e maturação dos órgãos e estruturas (INGSTRUP et al., 2016).

Em relação ao sistema imunológico, este inicia com a produção de células-tronco hematopoiéticas (CTHs) durante a embriogênese, diferenciando-se em células mieloides e linfoides no decorrer da gestação (TAVIAN et al., 2010). Em relação a imunidade inata, macrófagos embrionários são descritos como as primeiras células imunes encontradas no saco vitelino nas primeiras semanas (entre 3-4 semanas), distribuindo-se pelas estruturas fetais no decorrer da gestação – fígado ente 7-8 semanas de gestação; gânglios linfáticos entre as semanas 11 e 13; medula tímica em desenvolvimento por volta da 16ª semana (JANOSSY et al., 1986; GINHOUX et al., 2014).

Monócitos são detectados em grande quantidade após dois meses de concepção, aumentando de acordo com a idade gestacional (YGBERG et al., 2012; GINHOUX et al., 2014), enquanto neutrófilos apresentam níveis circulares baixos, que aumentam apenas após as 31 semanas. Células dendríticas, que se originam de células progenitoras mieloides e linfoides, são o elo entre imunidade inata e adaptativa. Células células exterminadoras naturais (do inglês, *Natural Killer cell*) (NK) são detectadas a partir da 6ª semana de gestação, estando em níveis elevados nas fases finais (DAVIES et al., 1992; LIU; NUSSENZWEIG, 2010).

Já a imunidade adaptativa inicia-se com o desenvolvimento do timo (6ª semana de gestação) e surgimento de células T progenitoras, na 8 semana. Células B, derivadas de CTHs são detectadas a partir da 7ª semana na medula óssea e fígado fetal, estado presente da circulação a partir da 12ª semana de gestação, dando

continuidade no processo de expressão de imunoglobulinas (BOFILL et al., 1985; NAGASAWA, 2006). De forma geral, em fase gestacional, as repostas do sistema imune adaptativo fetal são reguladas negativamente em função do equilíbrio imunológico entre mãe e feto, por meio da ação de imunossupressores locais, atuação de células T reguladoras (Tregs) no ambiente intrauterino e ausência de migração local de células dendríticas (RUGELES; SHEARER, 2004).

O avanço da gravidez e desenvolvimento fetal não podem ser prejudicados por consequência de respostas a processos inflamatórios. Frente a isso, células do sistema imune, como macrófagos, e demais mediadores são escassos. De forma geral, resposta Th1 é suprimida e Th2 regulada positivamente, sendo este processo conduzido por mediadores da placenta – citocinas anti-inflamatórias e progesterona, por exemplo (MARÓDI, 2006).

De forma resumida e mais específica, o perfil de citocinas fetais é caracterizado por baixos níveis de IFNs tipo I (IFN- α e IFN- γ) e IL-12; e níveis elevados de citocinas inflamatórias inatas IL-1 β , IL-6, IL-23; assim como nível de IL-10 (MARÓDI, 2006; VAN WELL et al. 2017).

3.3 Sistema imunológico materno e fetal no decorrer da gestação

O sistema imunológico tem papel central na manutenção e desenvolvimento da gravidez bem-sucedida através de processos de imunomediados. Logo nas primeiras etapas, macrófagos atuam de forma essencial para dar início no processo de gravidez através da manutenção do corpo lúteo e mediação dos níveis de progesterona (CARE et al., 2013; YOCKEY et al., 2018).

Junto com as primeiras alterações imunológicas, o microambiente remodelado para a geração e desenvolvimento fetal ativa mecanismos que previnem respostas imunes anti-fetais. De forma simplificada, a viabilidade da tolerância aos antígenos fetais é resultado da regulação da expressão de quimiocinas, citocinas específicas, restrição da migração de células dendríticas para linfonodos e controle da dinâmica dos níveis de células Treg (células T CD4 e CD8) (COLLINS et al., 2009; ROWE et al., 2011).

Já na fase que segue, o momento da implantação, há estimulação materna de citocinas inflamatórias resultantes de reação inflamatória decorrente da invasão e fixação do blastocisto no endométrio. Níveis elevados de IL-6 e fator inibidor de leucemia (LIF) e IL-1 são observados nessa fase, assim como aumento de leucócitos (células NK, macrófagos, linfócitos) (GRIFFITH et al., 2017; LIU et al., 2017). A função do TNF- α é igualmente relevante, tendo em vista a rede de sinalização que gera entre o citotrofoblasto e a estrutura uterina, garantindo a invasão embrionária. Esses fatores entram em contato direto com trofoblasto/placenta em desenvolvimento e, por consequência, desvio de funções e/ou alterações exacerbadas podem gerar aborto, pré-eclâmpsia e nascimento prematuro (LINDEHAMMER et al., 2011; ZENCLUSSEN; HAMMERLING, 2015).

O blastocisto, após eclosão da zona pelúcida e invasão do endométrio, inicia a diferenciação do trofoblasto. Falhas de implantação nesta fase são relatadas, tanto em gravidez natural quanto em tratamentos envolvendo reprodução humana assistida. Anormalidades genéticas, falha de eclosão e processo de invasão celular, assim como anormalidades endometriais, desequilíbrio imunológico e demais fatores maternos podem estar envolvidos no insucesso da gravidez nesta etapa (SIMON;

LAUFER, 2012; APLIN; RUANE, 2017). Conforme resultados de experimentos *in vitro*, nesta fase os macrófagos acabam por estimular a sobrevivência e diferenciação do trofoblasto, enquanto o trofoblasto promove a produção de citocinas e recrutamento de monócitos (ROZNER et al., 2016; FEST et al., 2007).

Após a implantação a dinâmica do sistema imunológico sofre alterações importantes, dando início, de forma efetiva, a interface materno-fetal (PRABHUDAS et al., 2015). Quanto ao processo de desenvolvimento da placenta, estrutura de ligação entre o sangue materno e o feto, possibilita trocas gasosas e de nutrientes por meio das estruturas trofoblásticas vilosas e extravilosas. A formação deficiente das vilosidades pode resultar na interrupção da gravidez de forma precoce e pré-eclâmpsia, por exemplo, enquanto a invasão excessiva das vilosidades pode ser correlacionada a hemorragias pós-parto e anemia materna (TANTBIROJN et al., 2008; TESSIER et al., 2014).

Além disso, a estruturação e efetividade da atuação da placenta é de suma importância para a gravidez tendo em vista que esta também atua como barreira física, protegendo o feto de infecções (ARORA et al., 2017). O bloqueio dessa rota de entrada do patógeno requer um conjunto diferente de mecanismos imunoprotetores que abrange, de forma resumida, duas vias: atuação de célula sincício - multinucleadas que constituem a barreira entre o sangue materno e fetal na placenta - e através das células decidual natural killer (NK) periféricas (VAN EGMOND et al., 2016).

A barreira a infecções não é a única forma de proteção ao feto. A resposta imunológica materna atua a partir de anticorpos IgG que são transpassados a partir do início do segundo trimestre (13 semana) para o feto (PALMEIRA et al., 2012;

JENNEWEIN et al., 2017). Apesar desses e de outros mecanismos de defesa, patógenos utilizam vias alternativas, ainda pouco elucidadas, pelas quais se torna possível atingir o feto, muitas vezes de forma indireta (YOCKEY; IWASAKI, 2018).

A respeito da transferência de mediadores inflamatórios inatos da mãe para o feto, como por exemplo citocinas, o conhecimento é limitado (AALTONEN et al., 2005). Há a hipótese de que, quadros que levam ao aumento exacerbado do nível de citocinas no sangue materno, acompanhado por níveis de citocinas aumentados no sangue do cordão umbilical, podem influenciar de forma direta no desenvolvimento fetal (BUNDERS et al., 2014; HONG et al., 2015). Direcionando para esta teoria, trabalhos relatam que, após estimulação imunológica materna, em período gestacional, níveis aumentados de citocinas inflamatórias foram detectados em amostras sanguíneas maternas, em fluídos amnióticos e em tecidos fetais, como por exemplo o cérebro (FORTIER et al., 2004; GAYLE et al., 2004).

Quanto ao terceiro trimestre de gestação, este é caracterizado pela maturação da estrutura do cérebro e vias neuronais, estruturas ainda bastante vulneráveis. A ativação do sistema imunológico materno, sistema imunológico inato e adaptativo, após infecção, estresse, saúde física deficiente e inflamação permanecem sendo decisivas para o resultado gestacional final (THOMPSON et al., 2009; TAU; PETERSON, 2010; ESTES; MCALLISTER, 2016; SPANN et al., 2018).

No decorrer de toda a gravidez uma característica bastante relatada sobre o perfil de citocinas maternas frente a uma gravidez bem sucedida é a atuação mutua e equilibrada envolvendo respostas do sistema imunológico envolvendo Th1 e Th2. Em um cenário considerado ideal, as células Th1 produzam predominantemente IL-1b, IL-2, IL12, IL-15, IFN- γ e TNF- α e as células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10,

IL-13 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (MURPHY; REINER, 2002). O predomínio de Th2 durante grande parte do tempo, caracteriza de maneira geral o perfil de citocinas de uma gravidez considerada normal, mediando tolerância materna e continuidade do desenvolvimento da gravidez (PHILLIPS et al., 1999; LINDEHAMMER et al., 2011).

No entanto, evidências apontam que, embora IL-2 seja habitualmente associada a Th1, esta também pode ser produzida por todas as Células T auxiliares no princípio de sua ativação, retratando resposta Th2 (COTE-SIERRA et al., 2004). Em geral, as citocinas Th1 inibem proliferação de células Th2, enquanto as citocinas Th2 bloqueiam a ativação de células Th1, mantendo assim um ajuste no equilíbrio do sistema imunológico. O exemplo descrito a respeito da dinâmica da IL-2 também pode ser observado quando avaliadas outras citocinas e reguladores imunológicos, revelando a complexidade do processo (ABBAS et al., 1996; LINDEHAMMER et al., 2011).

Ainda, células NK (leucócitos), mastócitos e IFN- γ atuam na remodelação das artérias espirais maternas. Células NK secretam fatores de crescimento, tendo comunicação direta com o feto e quando apresentam nível diminuído podem levar à restrição de crescimento (resultados em camundongos), indicando papel fundamental desses fatores logo no início da gravidez) (MURPHY et al., 2009; FU et al., 2017; LIU et al., 2017; YOCKEY et al., 2018).

Já no momento do parto, quando em período e condições normais, o sistema imune materno trabalha de forma coordenada em busca de um ambiente pró-inflamatório, com a atuação de neutrófilos, macrófagos, aumento dos níveis de IL-1 β , IL-8, TNF e ativação de NF κ B (CHRISTIAENS et al., 2008 ; RINALDI et al., 2017).

Casos de gravidez com parto prematuro estão associados a níveis elevados de TNF- α , IFN- γ , IL-2 e IL-12 em plasma materno – citocinas habitualmente mediadas por Th1, contribuindo com o pressuposto de que este cenário durante período gestacional pode estar relacionado com anormalidades (WEGMANN et al., 1993; GARGANO et al., 2008).

Em relação a fatores externos, fatores ambientais como infecções virais, restrição alimentar, obesidade e estresse psicológico durante a gravidez podem causar mudanças no perfil de citocinas da mãe, assim como modulação da resposta imunológica no ambiente intrauterino. Essas alterações têm sido associadas a doença na prole, predispondo o feto a desenvolver patologias como diabetes tipo 1, esquizofrenia, complicações neurológicas e cardiovasculares, e doença celíaca (PAINTER et al., 2005; ASHDOWN et al., 2006; ELFVING et al., 2008).

Alterações no perfil de citocinas pró-inflamatórias, como aumento dos níveis de IL-6, IL-8 ou TNF- α por contato materno com agentes infecciosos e consequências no desenvolvimento fetal, são os casos mais estudados entre as alterações na homeostase imunológica em período gestacional. IL-6, por exemplo, quando em níveis aumentados na circulação materna é relacionada a déficits sociais e comportamental da prole, assim como demais distúrbios neurológicos (WU et al., 2017; GHASSABIAN et al., 2018; RUDOLPH et al., 2018; THURMANN et al., 2019).

Função celular, migração, comunicação célula-célula, proliferação e expressão gênica são fatores mediados por citocinas e IFNs no decorrer da gravidez saudável. Portanto, quando em descompasso, podem atuar como agentes teratogênicos e interromper cascatas de sinalização envolvidas no desenvolvimento fetal e

placentário, resultando em defeitos congênitos e demais complicações (LINDEHAMMER et al., 2011).

Tais evidências reforçam o papel e importância do sistema imunológico materno no decorrer da gravidez, assim como ressaltam a necessidade da busca constante pela ciência por compreender de fato o funcionamento do sistema imunológico em diferentes cenários a fim de que se possa traçar perfis. O conhecimento a respeito do perfil de citocinas maternas pode vir a auxiliar no planejamento, diagnóstico e tratamento de doenças envolvendo tanto a gestante quanto o feto, sendo importante aliado clínico no desfecho de inúmeras doenças.

3.4. Perfil de citocinas específicas

Inúmeros são os artigos que tratam do perfil de citocinas materno durante a gravidez saudável. Embora se observe diferentes resultados entre citocinas e níveis detectados entre as amostras avaliadas quando comparado um estudo com outro, há algumas citocinas bastante discutidas e que são de grande relevância, entre elas IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-2, IL-10 e IL-4.

3.4.1. Interferon-gama (IFN- γ)

No cenário considerado normal da gravidez, o Interferon-gama (IFN- γ), citocina pró-inflamatória, é secretada como um dos fatores da resposta imune a padrões moleculares associados a danos (DAMPs) ou padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), sendo considerada fator chave na resposta a patógenos virais. É secretado por células imunes, como NKs e células Th1. Quando atuando, se liga a receptores heterodiméricos (IFN- γ R1, IFN- γ R2), estimulando a via de sinalização JAK-STAT (*the janus kinase/signal transducer and activator of*

transcription), que passa a coordenar respostas imunes (CHESLER et al., 2002; MOGENSEN et al., 2009). Na interface materno-fetal, está envolvido na remodelação vascular endometrial e a angiogênese.

Em se tratando da concentração de IFN- γ nos diferentes trimestres de gravidez, estudos divergem, variando entre resultados que apresentam semelhança das concentrações entre os trimestres, enquanto outros relataram significativamente concentrações mais baixas de IFN- γ no terceiro trimestre em comparação com os demais (DORIA et al., 2012, ROSS et al., 2016) ou ainda relatam concentrações mais altas de IFN- γ no terceiro trimestre em comparação com o segundo. Frente a esses resultados, não há padrão estabelecido para as alterações de IFN- γ na gestação em curso normal, portanto, qualquer alteração observada pode vir a ser reflexo da atuação na inflamação (NAYAK et al., 2016a; SPENCE, et al., 2021).

3.4.2. Fator de necrose tumoral – α (TNF- α)

Expresso por grande parte das células do sistema imune, o fator de necrose tumoral – α (TNF- α) regula funções celulares como proliferação celular, mecanismos de morte por via de apoptose, mediação da produção de outras citocinas (exemplo IL-6) e é fundamental na resposta inflamatória contra infecções. Atua através de receptores TNF (TNFR1 e TNFR2) e na gravidez em curso normal, atua em processos determinantes de regulação de células trofoblásticas placentárias, se apresentando de forma geral, em maior concentração sérica maternas no segundo e terceiro trimestre, quando comparado ao primeiro. Contudo, há relatos de redução das concentrações de TNF- α entre o primeiro e terceiro trimestre, em amostras de soro maternas, e até mesmo evidências de estabilidade dos níveis durante a gravidez

saudável (DE CESARIS et al., 1998; WATERS et al., 2013; NAYAK et al., 2016b; TAYLOR et al., 2016; ALIJOTAS-REIG et al., 2017; STOKKELAND et al., 2019).

3.4.3. Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é produzida por diferentes células, imunes e não imunes, incluindo monócitos e macrófagos, células T e células endoteliais. Quando expressa, induz via de secreção de proteínas de fase aguda, como proteína C reativa (PCR), participando de processos inflamatórios. Na gravidez, a IL-6 está envolvida na fase de implantação embrionária e desenvolvimento placentário. Há discrepância entre os resultados encontrados na literatura quanto a concentrações de IL-6 durante gravidez saudável, variando entre aumento dos níveis no decorrer dos meses, à diminuição entre o primeiro e segundo mês de gestação, assim como nenhum relato de variação entre os meses de gestação (BLACKMORE et al., 2011; KUŹMICKI et al., 2014; TANAKA et al., 2014; ATTA et al., 2016; SCHOLASKE et al., 2018; STOKKELAND et al., 2019).

3.4.4. Interleucina 2 (IL-2)

A diferenciação de linfócitos T em células T efectoras, de memória e células T reguladoras fundamentais para prevenção da autoimunidade, sofre influência direta da expressão de IL-2, citocina pró-inflamatória. Estudos relatam limitações para detecção dos níveis de citocinas IL-2 devido a concentrações abaixo do limite de detecção alcançado pelas técnicas atuais, revelando baixos níveis em gravidez saudável. Em complicações durante período de gravidez, pré-eclâmpsia, níveis aumentados são relatados (HAMAI et al., 1997; BJÖRKANDER et al., 2012; MOSIMANN et al., 2013; ROSS; CANTRELL, 2018; SPENCE et al, 2021).

3.4.5. Interleucina 10 (IL-10)

Multifuncional e secretada por macrófagos, mastócitos, células Th2 e células T reguladoras (Tregs), a IL-10, citocina anti-inflamatória, atua na inibição de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ . Na gravidez as concentrações séricas maternas de IL-10 não são bem definidas, havendo relatos de diminuição significativa conforme avanço da gravidez, aumento no decorrer dos trimestres, assim como nenhuma alteração detectada, permanecendo constante (WILBERS et al., 2017; STOKKELAND et al., 2019).

3.4.6. Interleucina 4 (IL-4)

Concentrações séricas maternas de IL- 4 no decorrer da gestação apresentam-se, em sua maioria, estabilizadas, sem grandes alterações e sem níveis muito elevados de detecção. Esta citocina atua em vias anti-inflamatórias, ativando via de sinalização do transdutor de sinal e ativador de transcrição 6 (STAT6) (BJÖRKANDER et al., 2012; CHATTERJEE et al., 2014; SCHOLASKE et al., 2018; STOKKELAND et al., 2019).

4 Complicações na gravidez

Complicações são corriqueiras na gestação e podem envolver tanto a saúde da mãe como podem afetar a saúde do feto, ou ambas. Há mulheres que desenvolvem contratempos durante a gravidez por consequência de doenças já diagnosticadas em período pré-gestacional, como por exemplo diabetes mellitus e lúpus. Já há outros casos onde a complicação é oriunda de questões decorrentes do próprio processo gestacional. Um e outro podem resultar em complicações severas (CDC, 2020).

Doenças autoimunes maternas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a síndrome antifosfolipídica (SAF), são fortes preditivos de problemas na gravidez, tendo influência significativa no desfecho final do processo. Pré-eclâmpsia, parto prematuro, restrição de crescimento fetal e natimortalidade, assim como distúrbios do neurodesenvolvimento e defeitos cardíacos congênitos estão entre os riscos mais frequentes nestes casos (BUNDHUN et al., 2017; SACCONI et al., 2017 ; SCHREIBER et al., 2018). Nestas situações, diferentes vias estão alteradas: níveis da coagulação sanguínea, alterações das concentrações de anticorpos, neutrófilos, TNF- α e IFN tipo I estão alterados (BERMAN et al., 2005; ANDRADE et al., 2015).

Doenças metabólicas, como diabetes mellitus e obesidade, também interferem no estado imunológico durante período gestacional, apresentando principalmente aumento de citocinas pró-inflamatórias (SUN et al., 2020). Inflamação crônica pode ser observado em indivíduos obesos, tendo riscos aumentados de desenvolver pré-eclâmpsia, natimorto, aborto espontâneo e parto. Ainda, nesses casos, situações comuns de serem observadas relacionadas diretamente ao feto são: macrossomia, distúrbios do neurodesenvolvimento/psiquiátrico, malformações congênitas incluindo defeitos cardíacos congênitos e asma. Diante disso, é evidente a importância de compreender o efeito das doenças metabólicas no período gestacional e suas consequências, porém até o momento não há concordância e padrão de alterações na expressão de citocinas sistêmicas em gestantes obesas, por exemplo (AYE et al., 2014; DOSCH et al., 2016; KALLIALA et al., 2017; PENDELSKI et al., 2017; PERSSON et al., 2017).

Em relação a fatores que acometem gestantes no decorrer da gestação, há uma série de agentes infecciosos já estudados que provocam defeitos fetais congênitos, perda da gravidez, parto prematuro e/ou restrição do crescimento fetal. Estes agentes incluem: protozoários, bactérias e vírus. *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, rubéola, vírus varicela zoster, Vírus da imunodeficiência humana (HIV), e Zika vírus (ZIKV) estão entre eles (GOLDENBERG et al., 2010; PEREIRA et al., 2014; COYNE; LAZEAR, 2016).

Neste sentido, principalmente no continente americano, o ZIKV se tornou um dos patógenos mais temidos pelas gestantes desde 2015, quando um surto registrado ultrapassou 3.000 casos de microcefalia, entre outras complicações (SIMÕES et al., 2016). Resultados de pesquisas abordam evidências de que tal cenário pode ser direcionado através da resposta imune causada pelo patógeno, dando ênfase para a atuação de IFN tipo I (YOCKEY et al., 2018). Resultados negativos, como restrição de crescimento e parto prematuro devido aumento das concentrações sistêmicas de citocinas como, por exemplo, níveis de IL-10, proteína induzida por interferon gama 10 (IP-10) e fator de crescimento de hepatócitos em gestantes infectadas com ZIKV também são relatados (FRIED et al., 2017; KAM et al., 2017).

Como resultado da inflamação, o desenvolvimento fetal pode sofrer alterações, sendo o sistema nervoso uma das estruturas mais sensíveis a esses estímulos. Lesão e interrupção do desenvolvimento cerebral podem ocorrer devido ao aumento da expressão de citocinas do sistema imune (IFNs tipo I e tipo II, IL-17 e IL-1 β). Elevados níveis de IL-6 e IL-1 β no líquido amniótico e decorrente de inflamação da placenta podem ser indicativos de lesão cerebral em prematuros (BOYLE et al., 2017). Entre as alterações de desenvolvimento fetal observadas em

função de infecções por vírus e bactérias cita-se: microcefalia, calcificações cranianas, ventriculomegalia, defeitos oculares e perda auditiva neurossensorial (COYNE; LAZEAR, 2016). Atualmente, sabe-se que os mecanismos pelos quais agentes infecciosos geram resposta inflamatória podem ser vias comuns, incluindo predisposição do feto atingido a partir de defeitos genéticos, como por exemplo superprodução de IFN tipo I e superexpressão de IFN γ em astrócitos, que resultam em desenvolvimento cerebelar anormal (WANG et al., 2004).

Outros órgãos que, quando em desenvolvimento fetal também se mostram susceptíveis a vias inflamatórias maternas alteradas, são: coração, pulmões, anomalias de membros e urogenitais (PARK et al., 2015; KALIKKOT et al., 2017).

Além da indução de complicações gestacionais por agentes metabólicos, infecciosos e/ou doenças autoimunes maternas, pesquisas apontam que estímulos gerados por vias de sinalização do sistema imunológico inato podem resultar por si só em contratempos, como por exemplo perda fetal e nascimento prematuro em modelos animais (THAXTON et al., 2013; YOCKEY et al., 2018). Para evidenciar este fato, em modelos *in vivo*, apenas a aplicação direta de citocinas como IL-1 β e TNF- α , forma intra-amniótica, são capazes de gerar parto prematuro. IL-6 parece mediar alguns eventos importantes, como trabalho de parto, sendo que sua baixa atuação pode resultar em complicações no parto e consequente aumento da mortalidade perinatal (ROBERTSON et al., 2010; WAHID et al., 2015).

5. Zika Vírus - Infecção em período gestacional

O vírus Zika é transmitido por artrópodes, membro da família *Flaviviridae*, da qual também fazem parte o vírus da hepatite C, do Nilo Ocidental, da Encefalite Japonesa e o Vírus da Dengue (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017). A propagação ocorre

principalmente por meio de mosquitos do gênero *Aedes aegypti* (LESSLER et al., 2016), embora existam outros métodos de transmissão: sexual (FOY et al., 2011; ZAMANI and ZAMANI, 2018), via transfusão de sangue (LESSLER et al., 2016) e perinatal (BESNARD et al., 2014), os quais ainda estão sendo descritos a fim de determinar a maneira pela qual contribuem na disseminação e gravidade da infecção (DESAI et al., 2017).

O flavivírus em questão foi descoberto em 1947 na Uganda, transitando entre macacos e mosquitos (*Aedes aegypti*), e se alastrou pela África (FAYE et al., 2014), Ásia e Oceania, originando surtos modestos. O primeiro grande surto foi registrado no ano de 2007, em Yap, nos Estados Federais da Micronésia, quando foi infectada cerca de 70% da população (LESSLER et al., 2016; PLOURDE; BLOCH, 2016). No que se refere à América do Sul e América Central, acredita-se que o vírus se difundiu entre o final do ano de 2013 e o início de 2014, adentrando pelo Rio de Janeiro, por meio da migração humana, sendo favorecido por eventos internacionais (ZHANG et al., 2016).

Especificamente no Brasil, a primeira detecção ocorreu em maio de 2015 (CAMPOS COELHO; CROVELLA, 2017). A partir de então, os números tenderam a aumentar de forma vertiginosa. As estimativas indicam que, em 2015, cerca de 500.000 a 1,5 milhão de pessoas foram infectadas (PAPLOSKI et al., 2016), transformando-se em epidemia nacional (FAUCI; MORENS, 2016).

No mesmo período, casos de microcefalia em fetos foram constatados tanto no Brasil como em outras regiões do mundo (CALVET et al., 2016; MLAKAR et al., 2016). Em abril de 2015, um pesquisador da Universidade Federal da Bahia identificou o vírus, o qual foi obtido através de amostras de pacientes atendidas com

doença exantemática. Laboratórios de referência da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), o Instituto Evandro Chagas e o Instituto Adolfo Lutz, também declararam a circulação desse agente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Informes apontam que foram realizadas necropsias em dois fetos após aborto, as quais confirmaram microcefalia causada por ZIKV. O diagnóstico foi obtido por meio de ensaio de qRT-PCR e microscopia eletrônica (DRIGGERS et al., 2017). Concomitantemente, a detecção do agente em tecido cerebral fetal e em líquido amniótico de mães de crianças com microcefalia (FARIA et al., 2016) também foi arrolada. Com base nesse conjunto de evidências a microcefalia foi associada ao aumento do número de casos da infecção pelo ZIKV durante processo gestacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Nesse cenário, até junho de 2016, 8165 casos de microcefalia suspeitos foram notificados no país, e entre os casos confirmados (cerca de 1700), 89,8% ocorreram na região nordeste do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Como decorrência, desde dezembro de 2016, mais de 50 países nas Américas relataram transmissão local ativa de ZIKV, e a partir de então, a propagação contínua de casos registrados em toda a América do Sul, América Central e Caribe levaram o ZIKV a se tornar um problema de saúde pública internacional (DESAI et al., 2017).

Em relação às características decorrentes da infecção, apesar de comumente ser assintomática e inespecífica, pode resultar em incômodos leves e autolimitantes tendo como características: febre, erupção cutânea, dor nas articulações e conjuntivite (MARTINES et al., 2016). A apresentação de sinais e sintomas clínicos ocorre em média seis dias após a infecção (DESAI et al., 2017), os quais geralmente desaparecem sem tratamento no período de quatro a cinco dias (MARTINES et al.,

2016). No entanto, destaca-se que 80% das pessoas infectadas com ZIKV não apresentam sintomas clínicos (SAMPATHKUMAR; SANCHEZ, 2016).

Evidências disponíveis sugerem ainda que o aparecimento da doença durante o primeiro trimestre da gravidez - período em que o sistema nervoso central do feto está sendo formado – pode estar associada a maior risco de microcefalia, abortos espontâneos e morte perinatal (EICKMANN et al., 2016). Além disso, embora a infecção de mulheres grávidas tenha sido associada a microcefalia congênita em recém-nascidos, houve casos de bebês com evidência da infecção sem microcefalia no nascimento. Os recém-nascidos apresentaram diferentes malformações neurológicas, entre elas: diminuição do volume cerebral, ventrículos laterais dilatados, malformações do córtex, calcificações e ainda, microcefalia pós-natal, desenvolvida devido ao declínio do crescimento cefálico após o nascimento (VAN DER LINDEN et al., 2016).

Ademais, as características clínicas dos recém-nascidos com microcefalia decorrente por infecção do ZIKV se apresentam de maneira diferente das resultantes de infecções por outros agentes. Além de calcificações, entre as particularidades destacam-se: ventriculomegalia, lissencefalia, agenesia do corpo caloso, malformações corticais graves, hipoplasia cerebelar, hipodensidade anormal da substância branca, entre outras anormalidades (HAZIN et al., 2016).

A partir disso, estudos recentes mostram e buscam aprimorar a relação entre a infecção por ZIKV e malformações cerebrais (DANG et al., 2016). Entre as alterações a nível bioquímico e molecular, já descritas como consequência da doença, estão: alterações no ciclo celular de determinadas células neurais, podendo resultar em morte celular por apoptose (TANG et al., 2016); retardo do crescimento

de organoides cerebrais (GARCEZ et al., 2017); e alterações na fase de diferenciação neuronal (*in vitro*) (QIAN et al., 2016).

Porém, alterações no sistema imunológico da gestante e do feto associadas ao ZIKV e sua relação com a falha no crescimento do sistema nervoso central ainda não são descritas em detalhes (GARCEZ et al., 2017), de forma a manter a comunidade científica internacional e órgãos relacionados a saúde, na expectativa de informações abrangentes acerca de sua patogênese, transmissão e impacto sobre gestantes e neonatos (RETALLACK et al., 2016).

6. Anomalias congênitas

Definida como alterações estruturais ou funcionais originados no período intrauterino, as anomalias congênitas podem ser identificadas no pré-natal, no nascimento ou tardiamente durante a infância. Entre as consequências dessas alterações cita-se: distúrbios metabólicos, defeitos auditivos, defeitos cardíacos, defeitos do tubo neural e síndrome de Down - que implicam em consequências importantes aos indivíduos acometidos, aos seus familiares e aos sistemas de saúde (WHO, 2020).

Dados apontam que cerca de 8% das crianças apresentam defeitos de nascença aos 5 anos de idade. Além de doenças crônicas e deficiência, por consequência de anomalias congênitas, estimativas mundiais indicam que cerca de 300.000 recém-nascidos morrem (dentro de 28 dias após o nascimento) a cada ano. As principais causas dessas mortes neonatais incluem asfixia e trauma no nascimento, sepse neonatal e infecções, decorrências do nascimento prematuro e, em quarto lugar, anomalias congênitas (MOORE et al., 2017; WHO, 2020).

As anomalias congênitas são uma das principais causas da carga global de doenças, e os países de baixa e média renda são afetados de forma desproporcional. Por isso, a grande maioria (94%) desses problemas ocorre naqueles países. Assim como anormalidades genéticas, exposição ambiental, como fumo, álcool, medicamentos e infecções maternas. Falta de exames e cuidados pré-natais, acesso insuficiente a alimentos nutritivos para mulheres grávidas, também estão entre as possíveis causas (YOCKEY; IWASAKI, 2018; WHO, 2020).

Contudo, identificar o fator específico que leva a alterações congênitas, em grande parte dos casos, se torna complexo. É sabido fatores genéticos, ambientais, infecciosos ou nutricionais podem levar a esses quadros (MOORE et al., 2017; WHO, 2020). Porém, aproximadamente 50-60% das anomalias congênitas não podem ser associadas a uma causa específica, não tem causa genética ou ambiental conhecida por escassez de estudos, dificultando acesso à informação clínica e científica, constituindo impeditivo para tratamento e perspectivas em curto e médio prazo.

Quanto a fatores ambientais, socioeconômicos e demográficos, baixa renda, relacionada a aspectos nutricionais, maior exposição a agentes infecciosos, maior consumo de álcool e tabaco, contato com pesticidas e outros produtos químicos e medicamentos, exposição à radiação durante a gravidez e acesso limitado a recursos relacionados a saúde (consultas, exames), podem aumentar a incidência. Idade materna avançada também é apresentado como fator de risco (WHO, 2020).

A exposição a patógenos como vírus e bactérias também podem resultar em alterações congênitas no feto em desenvolvimento, como citado anteriormente. Há um número significativo de casos de anomalias que procede desta origem. A infecção da mãe por ZIKV por exemplo, mesmo assintomática, pode acarretar em Síndrome

Congênita do ZIKV (CZS), o que compreende diferentes anomalias envolvendo tanto ela, quanto o feto: alterações no SNC (microcefalia a complicação no SNC mais comum de se observar); oftálmicas; limitações de crescimento fetal; alterações musculoesqueléticas importantes, alterações hepáticas, geniturinárias e cardíacas, distúrbios placentários; e até mesmo morte perinatal (CAUCHEMEZ et al.2016; COSTELLO et al., 2016).

Entre medidas recomendadas pela organização mundial da saúde (World Health Organization - WHO) para a prevenção de anomalias congênicas estão o controle de diabetes antes e durante a gravidez, evitar contato das gestantes com radiação médica, medicamentos, substâncias nocivas (drogas ilícitas, por exemplo) e evitar viagens/contato com locais de surto de infecções associadas a anomalias congênicas. Vacinação, controle de ingestão de vitaminas, ácido fólico e iodo, assim como acanhamento pré-natal também são indicados (WHO, 2020).

O tratamento pode ser realizado através de acompanhamento precoce ou cirurgia, de acordo com o caso. Em casos de como fenda labial e palatina, pé torto e hérnias a correção por meio cirurgia pode ser realizada. Por outro lado, para alterações funcionais como talassemia (distúrbios sanguíneos recessivos hereditários), distúrbios falciformes e hipotireoidismo congênito (função reduzida da tireoide), acompanhamento precoce é indicado (WHO, 2020).

Estigma e discriminação acompanham casos de anomalia congênita, resultando em isolamento social. Além disso, alto custo econômico e comprometimento emocional também acabam por gerar impacto ao indivíduo acometido, famílias envolvidas e sistemas de saúde. Em países com dificuldade de acesso a serviços de apoio torna-se tudo ainda mais difícil (WHO, 2020).

7. Diagnóstico, perspectivas e tratamento

Em período gestacional, os meios de diagnóstico para alterações gênicas envolvem triagem genética que pode ser realizada durante a gestação (peri-concepção) de acordo com a necessidade (idade avançada e/ou exposição a fatores de risco) e realização de ultrassonografia para detecção de anomalias estruturais e fetais graves durante o primeiro trimestre de gestação. O rastreamento também pode ser feito através da análise de amostras sanguíneas maternas e de DNA fetal livre, em busca da avaliação marcadores placentários e anormalidades cromossômicas, respectivamente (WHO, 2020).

No entanto, alguns diagnósticos dependem diretamente da experiência do ultrassonografista, posição fetal, quantidade de líquido amniótico presente e tipo de alteração estrutural, como por exemplo em casos de fendas orais. Cerca de 50% dos casos de fenda palatina não são detectados por ultrassonografia, enquanto que o diagnóstico por imagem de fissuras orais em geral varia de 67-93% (CASH et al., 2001).

Nesta perspectiva, biomarcadores detectados em fluídos corporais são uma ferramenta promissora para diagnósticos de diferentes patologias (CUGOLA et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016). Trabalhos anteriores relatam relação de níveis alterados de tiamina em líquido amniótico (vitamina B1) e expressão anormal de fosfato de piridoxal (vitamina B6) e dimetilarginina simétrica em soro de gestantes, com a presença de fenda palatina e lábio leporino, sugerindo estes componentes como biomarcadores de diagnósticos pré-natal, quando combinados a exame por imagem (SUWANMANEE; LUPLERTLOP, 2017). A expressão de outras proteínas detectadas em amostras de líquido amniótico também são relatadas e estudadas de

forma mais aprofundada, contudo, a aquisição dessas amostras é realizada por método invasivo, limitando a aplicação clínica quanto a diagnóstico precoce (OLIVEIRA et al., 2016).

O diagnóstico de insuficiência cardíaca pré-natal também é realizado, em sua maioria, através de exame ultrassonográfico, apresentando taxas de erro de detecção. Estatísticas demonstram níveis alterados de peptídeos no sangue do cordão umbilical de fetos com defeitos cardíacos e, no entanto, a coleta de amostras de cordão umbilical de forma percutânea é um procedimento invasivo, sendo necessária a busca por novas alternativas (MIYOSHI et al., 2018; MIYOSHI et al.; 2019).

Infecções/inflamações placentárias, que também podem acarretar no comprometimento do desenvolvimento fetal, não possuem sinais clínicos evidentes, sendo necessárias estratégias de identificação precoce, para aplicação de medidas imediatas e preventivas. A busca prioriza alternativas não invasivas (WU et al., 2016).

Para infecções por ZIKV, sinais e sintomas são semelhantes aos desencadeados por outros arbovírus, sendo importante a aplicação de biomarcadores específicos para prognóstico de complicações neurológicas em período gestacional. Conforme a WHO um indivíduo não pode ser considerado ou não infectado por ZIKV apenas por resultado de qRT-PCR, tendo em vista que infectados podem apresentar resultados negativos após dois dias do início dos sintomas, o que prejudica a conduta, principalmente para gestantes. Até o momento, a associação entre o perfil de citocinas e resposta imune de pacientes infectados por ZIKV é pouco conhecido (WHO, 2016; JEONG et al., 2017; LUSTIG et al., 2017).

Frente ao exposto, e por conta do envolvimento de citocinas em processos inflamatórios relacionando comportamentos distintos dependente de causa, duração

de exposição a agentes patológicos e ao local/órgãos atingidos, estas são consideradas promissoras como marcadores. Além da possibilidade de mapear através da expressão de citocinas perfis de respostas do sistema imunológico, estas podem ser dosadas a partir de amostras sanguíneas não invasivas (KAM et al., 2017).

Portanto, é de interesse estudos que venham a contribuir com informações a respeito de possíveis marcadores diagnósticos, auxiliando no desenvolvimento de abordagens terapêuticas através da modulação do sistema imunológico/respostas inflamatórias materno-fetais e prevenir resultados adversos no feto e na mãe (KAM et al., 2017; MIYOSHI et al., 2019; WANG et al., 2020).

JUSTIFICATIVA

Muitos são os agentes externos/ambientais que podem interferir no curso da gravidez e resultar em alteração no perfil de citocinas maternas, tendo como consequência importantes complicações tanto para a gestante, quanto para o feto. As alterações congênitas resultante de complicações maternas, por exemplo, geram importante impacto na vida dos pais e da criança acometida, assim como para a comunidade onde vivem (WHO, 2020).

Inúmeros estudos buscam elucidar questões pendentes quanto a mecanismos, formas de infecção e atuação, assim como possíveis formas de tratamento nos casos de alteração no perfil de citocinas maternas e suas consequências, tendo em vista a relevância clínica e benefício tanto para pacientes, quanto para profissionais da área clínica (OLIVEIRA et al., 2016; SUWANMANEE; LUPLERTLOP, 2017; MIYOSHI et al.; 2019).

Porém, mesmo com a busca constante por respostas ainda não se tem explicação para questões chaves. O motivo pelo qual alguns patógenos levam a doenças congênitas em alguns casos, mas não em outros, ainda é uma incógnita, assim como o motivo pelo qual as consequências diferem entre um patógeno e outro (ARORA et al., 2017). Mecanismos moleculares induzidos por citocinas, citocinas envolvidas de forma local ou sistêmica, assim como alvos de atuação de citocinas é desconhecido (YOCKEY; IWASAKI, 2018).

A maneira na qual podemos empregar os conhecimentos a respeito da toxicidade associada a citocinas inflamatórias para o avanço de terapias complementares para prevenção de complicações na gravidez e efeitos congênitos e o quanto isso é eficaz, ainda deve ser respondido. Da mesma forma, ainda não

respondemos de forma completa se essas abordagens podem prejudicar a mãe e o quanto conseguiremos direcionar de maneira seletiva terapias através da administração e manipulação de citocinas (RACICOT et al., 2017).

Considerando todos esses desafios, o interesse por esta linha de pesquisa está precisamente relacionado aos aspectos citados anteriormente, tendo em vista a busca constante por melhores condições de vida àquelas populações acometidas direta e indiretamente pelas complicações em questão, bem como trazer mais informação para o diagnóstico e planejamento de possíveis abordagens terapêuticas seguras e eficazes. Para este fim a caracterização de vias de sinalização e da identificação de biomarcadores torna-se fundamental.

De forma complementar e concomitante ao presente estudo, foram firmadas interação com projetos paralelos, as quais resultaram em produção de artigos publicados/aceitos para publicação (Anexo 1).

HIPÓTESES

Hipótese nula

A avaliação e síntese de informações disponíveis na literatura quanto ao perfil de citocinas maternas no decorrer da gravidez, com a presença de feto com alterações congênitas, pode indicar vias de atuação para o planejamento de novas formas de auxílio diagnóstico e possíveis tratamentos. Da mesma forma, diferenças relevantes em relação ao perfil de citocinas maternas e biomarcadores específicos entre amostras infectadas com ZIKVBR e amostras não infectadas, podem ser identificadas e mapeadas, contribuindo no diagnóstico, tratamento e compreensão do mecanismo de ação do vírus.

Hipótese alternativa

A avaliação e síntese de informações disponíveis na literatura quanto ao perfil de citocinas maternas no decorrer da gravidez com a presença de feto com alterações congênitas, ainda não fornece informações suficientes para o planejamento de novas formas de auxílio diagnóstico e possíveis tratamentos. Da mesma forma, não há diferenças relevantes em relação ao perfil de citocinas maternas e biomarcadores específicos entre amostras infectadas com ZIKVBR e amostras não infectadas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Avaliar e sintetizar informações disponíveis na literatura a respeito do perfil de citocinas maternas no decorrer da gravidez com a presença de feto com alterações congênitas.

Objetivos secundários

Avaliar e sintetizar informações disponíveis na literatura quanto ao perfil de citocinas maternas no decorrer da gestação com a presença de feto com alterações congênitas, possibilitando indicar vias de atuação para o planejamento de novas formas de auxílio diagnóstico e possíveis tratamentos (manuscrito 1).

Assim como: avaliar alterações no perfil de citocinas de camundongos gestantes, devido infecção por ZIKV durante período gestacional, e caracterizar vias e possíveis biomarcadores associados (manuscrito 2).

REFERÊNCIAS

- AALTONEN, R. *et al.* Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. **Obstetrics & Gynecology**, v. 106, n. 4, p. 802-7, 2005.
- ABBAS, A. K.; MURPHY, K., M, SHER, A. Functional diversity of helper T lymphocytes. **Nature**. v. 31, n. 383, p. 787-93, 1996.
- ABU-RAYA, B. *et al.* Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 575197, 2020.
- ALIJOTAS-REIG, J. *et al.* Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 53, n. 1, p. 40-53, 2017.
- ANDRADE, D. *et al.* Interferon- α and angiogenic dysregulation in pregnant lupus patients who develop preeclampsia. **Arthritis and Rheumatology**, v. 67, n. 4, p. 977-87, 2015.
- APLIN, J. D.; RUANE, P. T. Embryo-epithelium interactions during implantation at a glance. **Journal of Cell Science**, v. 1, n. 130, p. 15-22, 2017.
- ARORA, N. *et al.* Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. **Cell Host and Microbe**, v. 10, n. 21, p. 561-567, 2017.
- ASHDOWN, H. *et al.* The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 47-55, 2006.
- ATTA, D. S. *et al.* Maternal cytokines and disease severity influence pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, n. 20, p. 3358-63, 2016.
- AYE, I. L. *et al.* Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. **Biology of Reproduction**, v. 90, n. 6, p. 129, 2014.
- BERMAN, J.; GIRARDI, G.; SALMON, J. E. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. **Journal of Immunology**, v. 174, n. 1, p. 485-90, 2005.
- BESNARD, M. *et al.* Evidence of perinatal transmission of zika virus, **French Polynesia**, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*, [s. l.], v. 19, n. 13, p. 8–11, 2014.

- BJÖRKANDER, S. *et al.* Pregnancy-associated inflammatory markers are elevated in pregnant women with systemic lupus erythematosus. **Cytokine**, v. 59, n. 2, p. 392-9, 2012.
- BLACKMORE, E. R. *et al.* Psychiatric symptoms and proinflammatory cytokines in pregnancy. **Psychosomatic Medicine**, v. 73, n. 8, p. 656-63, 2011.
- BOFILL, M. *et al.* Human B cell development. II. Subpopulations in the human fetus. **Journal of Immunology**, v. 134, n. 3, p. 1531-8, 1985.
- BOYLE, A. K. *et al.* Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 119, p. 62-66, 2017.
- BROWN, A. S. *et al.* Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. **The American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 5, p. 889-95, 2004.
- BUNDERS, M. J. *et al.* Fetal exposure to HIV-1 alters chemokine receptor expression by CD4+T cells and increases susceptibility to HIV-1. **Scientific Reports**, v. 24, n. 4, p. 6690, 2014.
- BUNDHUN, P. K.; SOOGUND, M. Z.; HUANG, F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. **Journal of Autoimmunity**, v. 79, p. 17-27, 2017.
- CALVET, G. *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 653–660, 2016.
- CAMPOS COELHO, A. V.; CROVELLA, S. Microcephaly prevalence in infants born to zika virus-infected women: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 1–10, 2017.
- CARE, A. S. *et al.* Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 8, p. 3472-87, 2013.
- CASH, C.; SET, P.; COLEMAN, N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 18, p. 432–436, 2001.
- CAUCHEMEZ, S. *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia 2013-15: a retrospective study. **The Lancet**, v. 387, p. 2125–32, 2016.

- CHATTERJEE, P. *et al.* Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v. 27, n. 5, p. 253, 2014.
- CHESSLER, D. A.; REISS, C. S. The role of IFN-gamma in immune responses to viral infections of the central nervous system. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 13, n. 6, p. 441-54, 2002.
- CHRISTIAENS, I. *et al.* Inflammatory processes in preterm and term parturition. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 79, n. 1, p. 50-7, 2008.
- COLLINS, M. K.; TAY, C. S.; ERLEBACHER, A. Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 7, p. 2062-73, 2009.
- COSTELLO, A. *et al.* Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, p. 406–A, 2016.
- COTE-SIERRA, J. *et al.* Interleukin 2 plays a central role in Th2 differentiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 11, p. 3880-5, 2004.
- COYNE, C. B.; LAZEAR, H. M. Zika virus - reigniting the TORCH. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 11, p. 707-715, 2016.
- 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.
- CUGOLA, F. R. *et al.* The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, v. 534, n. 7606, p. 267-71, 2016.
- DANG, J. *et al.* Zika virus depletes natural progenitors in human cerebral organoids through activation of the innate immune receptor TLR2. **Cell Stem Cell**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 258–265, 2016.
- DAVIES, N. P. *et al.* Blood leucocyte count in the human fetus. **Archives of Disease Childhood**, v. 67, n. 4, p. 399-403, 1992.
- DE CESARIS, P. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha induces interleukin-6 production and integrin ligand expression by distinct transduction pathways. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 13, p. 7566-71, 1998.

- DESAI, S. K. *et al.* Zika Virus (ZIKV): a review of proposed mechanisms of transmission and associated congenital abnormalities. **American Journal of Stem Cells**, [s. l.], v. 6, p. 13–22, 2017.
- DORIA, A. *et al.* Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. **Arthritis Research and Therapy**, v. 14, n. 2, p. R66, 2012.
- DOSCH, N. C. *et al.* Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices in Umbilical Cord Blood. **The Journal of Pediatrics**, v. 172, p. 20-8, 2016.
- DRIGGERS, R. *et al.* Zika Virus Infection With Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. **Obstetric Anesthesia Digest**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 51, 2017.
- EICKMANN, S. H. *et al.* Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 1–3, 2016.
- ELFVING, M. *et al.* Maternal enterovirus infection during pregnancy as a risk factor in offspring diagnosed with type 1 diabetes between 15 and 30 years of age. **Experimental Diabetes Research**, v. 2008, p. 271958, , 2008.
- ESTES, M. L.; MCALLISTER, A. K. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. **Science**, v. 353, n. 6301, p. 772-7, 2016.
- FARIA, N. R. *et al.* Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. **Science**, [s. l.], v. 352, n. 6283, p. 345–349, 2016.
- FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. New engla nd journal. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 363, n. 1, p. 601–604, 2016.
- FAYE, O. *et al.* Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 36, 2014.
- FEST, S. *et al.* Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. **American Journal Reproductive Immunology**, v. 57, n. 1, p. 55-66, 2007.
- FORTIER, M. E. *et al.* Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. **Journal of Psychiatric Research**, v. 38, n. 3, p 335-45, 2004.
- FOY, B. D. *et al.* Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 880–882, 2011.

FRANÇA, G. V. A. *et al.* Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 388, n. 10047, p. 891–897, 2016.

FRIED, M. *et al.* Systemic Inflammatory Response to Malaria During Pregnancy Is Associated With Pregnancy Loss and Preterm Delivery. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 10, p. 1729-1735, 2017.

FU B. *et al.* Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. **Immunity**, v. 47, n. 6, p. 1100-1113, 2017.

GARCEZ, P. P. *et al.* Zika virus disrupts molecular fingerprinting of human neurospheres. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, p. 40780, 2017.

GARGANO, J. W. *et al.* Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 79, n. 1, p. 100-10, 2008.

GAYLE, D. A. *et al.* Maternal LPS induces cytokines in the amniotic fluid and corticotropin releasing hormone in the fetal rat brain. **American Journal Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 286, n. 6, p. R1024-9, 2004.

GHASSABIAN, A. *et al.* Gestational cytokine concentrations and neurocognitive development at 7 years. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 64, 2018.

GINHOUX, F.; JUNG, S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 6, p. 392-404, 2014.

GOLDENBERG, R. L. *et al.* Infection-related stillbirths. **Lancet**, v. 375, n. 9724, p. 1482-90, 2010.

GRIFFITH, O. W. *et al.* Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 32, p. E6566-E6575, 2017.

HAMAI, Y. *et al.* Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha levels before the clinical manifestations of preeclampsia. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 38, n. 2, p. 89-93, 1997.

HAZIN, A. N. *et al.* Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 374, n. 22, p. 2193–2195, 2016.

HONG, M. *et al.* Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers. **Nature Communications**, v. 25, n. 6, p. 6588, 2015.

INGSTRUP, KG. *et al.* Maternal Antenatal Bereavement and Neural Tube Defect in Live-Born Offspring: A Cohort Study. **PLoS One**, v. 11, n. 9, p. e0163355, 2016.

JANOSSY, G. *et al.* Separate ontogeny of two macrophage-like accessory cell populations in the human fetus. **Journal of Immunology**, v. 136, n. 12, p. 4354-61, 1986.

JENNEWEIN, M. F. *et al.* Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. **Semin Immunopathol journal**, v. 39, n. 6, p. 605-613, 2017.

JEONG, Y. E. *et al.* Viral and serological kinetics in Zika virus-infected patients in South Korea. **Journal of Virology**, v. 14, n. 1, p. 70, 2017.

KALIKKOT, T. R.; GUAMAN, M. C.; SHIVANNA, B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. **Respiratory Medicine**, v. 132, p. 170-177, 2017.

KALLIALA, I. *et al.* Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. **British Medical Journal**, v. 26, p. 359:j4511, 2017.

KAM, Y. W. *et al.* Zika-Unicamp Network. Specific Biomarkers Associated With Neurological Complications and Congenital Central Nervous System Abnormalities From Zika Virus-Infected Patients in Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 2, p. 172-181, 2017.

KOLLMANN, T. R. *et al.* Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. **Immunity**, v. 46n. 3, p. 350-363, 2017.

KUŹMICKI, M. *et al.* The IL-6/IL-6R/sgp130 system and Th17 associated cytokines in patients with gestational diabetes. **Endokrynology Polska**, v. 65, n. 3, p. 169-75, 2014.

LESSLER, J. *et al.* Assessing the global threat from Zika virus. **Science**, v. 353, n. 6300, p. aaf8160-1-aaf8160-10, 2016.

LINDEHAMMER, S. R. *et al.* Diabetes and Celiac Disease Prediction in Scania Study Group. Early human pregnancy serum cytokine levels predict autoimmunity in offspring. **Autoimmunity**, v. 44, n. 6, p. 445-52, 2011.

LIU, K. NUSSENZWEIG, M. C. Origin and development of dendritic cells. **Immunological Reviews**, v. 234, n. 1, p. 45-54, 2010.

LIU, S. *et al.* The role of decidual immune cells on human pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 124, p. 44-53, 2017.

LUSTIG, Y. *et al.* Sensitivity and Kinetics of an NS1-Based Zika Virus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Zika Virus-Infected Travelers from Israel, the Czech Republic, Italy, Belgium, Germany, and Chile. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 6, p. 1894-1901, 2017.

MARÓDI, L. Innate cellular immune responses in newborns. **Clinical Immunology**, v. 118, n. 2-3, p. 137-44, 2006.

MARTINES, R. B. *et al.* Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 388, n. 10047, p. 898–904, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil: A resposta do SUS**. 2017.

MIYOSHI, T. *et al.* Plasma natriuretic peptide levels in fetuses with congenital heart defect and/or arrhythmia. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 52, n. 5, p. 609-616, 2018.

MIYOSHI, T. *et al.* Maternal biomarkers for fetal heart failure in fetuses with congenital heart defects or arrhythmias. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 220, n. 1, p. 104.e1-104.e15. 2019.

MLAKAR, J. *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 374, n. 10, p. 951–958, 2016.

MOGENSEN, T. H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 2, p. 240-73, 2009.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. Human birth defects. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, ed. 9, p. 471-501, 2017.

MOSIMANN, B. *et al.* Maternal serum cytokines at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. **Prenatal Diagnosis**, v. 33, n. 9, p. 823-30, 2013.

MURPHY, K. M.; REINER, S. L. The lineage decisions of helper T cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, n. 12, p. 933-44, 2002.

MURPHY, S. P. *et al.* Interferon gamma in successful pregnancies. **Biology of Reproduction**, v. 80, n. 5, p. 848-59, 2009.

NAGASAWA, T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 2, p. 107-106, 2006.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (CDC). **Content source: Division of Reproductive Health**. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-complications.html>. Acesso em: 26/08/2021.

NAYAK, M. *et al.* Cytokines and their association with insulin resistance in obese pregnant women with different levels of physical activity. **Cytokine**, v. 77, p. 72-8, 2016a.

NAYAK, M. *et al.* Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism. **Cytokine**, v. 88, p. 91-98, 2016b.

OLIVEIRA, D. B. *et al.* Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 12, p. 1202-4, 2016.

PAINTER, R. C.; ROSEBOOM, T. J.; BLEKER, O. P. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. **Reproductive Toxicology**, v. 20, n. 3, p. 345-52, 2005.

PALMEIRA, P. *et al.* IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2012, p. 985646, 2012.

PAPLOSKI, I. A. D. *et al.* Time lags between exanthematous illness attributed to Zika virus, Guillain-barré Syndrome, and Microcephaly, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 8, p. 1438–1444, 2016.

PARK, H. W. *et al.* Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138114, 2015.

PAZOS, M. *et al.* The influence of pregnancy on systemic immunity. **Immunological Research**, v. 54, n. 1-3, p. 254-61, 2012.

PENDELOSKI, K. P. T, *et al.* Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 77, n. 5, 2017.

PEREIRA, L. *et al.* Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 209, n. 10, p. 1573-84, 2014.

PERSSON, M. *et al.* Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. **British Medical Journal**, v. 14, n. 357, p. j2563, 2017.

PHILLIPS, T. A. *et al.* TRAIL (Apo-2L) and TRAIL receptors in human placentas: implications for immune privilege. **The journal of Immunology**, v. 162, n. 10, p. 1999.

PLOURDE, A. R.; BLOCH, E. M. A Literature Review of Zika Virus. [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1185–1192, 2016.

PRABHUDAS, M. *et al.* Hepcidin, iron status, and inflammation variables among healthy pregnant women in the Turkish population. **Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 75-9, 2015.

QIAN, X. *et al.* Brain Region-specific Organoids using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure. **Cell**, [s. l.], v. 131, n. 3, p. 393–409, 2016.

RACICOT, K. *et al.* Cutting Edge: Fetal/Placental Type I IFN Can Affect Maternal Survival and Fetal Viral Load during Viral Infection. **The Journal of Immunology**, v. 198, n. 8, p. 3029-3032, 2017.

RETALLACK, H. *et al.* Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 113, n. 50, p. 14408–14413, 2016.

RINALDI, S. F. *et al.* Immune cell and transcriptomic analysis of the human decidua in term and preterm parturition. **Molecular Human Reproduction**, v. 23, n. 10, p. 708-724, 2017.

ROBERTSON, S. A. *et al.* Interleukin-6 is an essential determinant of on-time parturition in the mouse. **Endocrinology**, v. 151, n. 8, p. 996-4006, 2010.

ROSS, K. M. *et al.* Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. **American Journal Reproduction Immunology**, v. 76, n. 5, p. 406-414, 2016.

ROSS, S. H.; CANTRELL, D. A. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes. **Annual Review Immunology**, v. 26, n. 36, p. 411-433, 2018.

- ROZNER, A. E. *et al.* Macrophages modulate the growth and differentiation of rhesus monkey embryonic trophoblasts. **American Journal Reproduction Immunology**, v. 76, n. 5, p. 364-375, 2016.
- ROWE, J. H. *et al.* Foxp3(+) regulatory T cell expansion required for sustaining pregnancy compromises host defense against prenatal bacterial pathogens. **Cell Host and Microbe**, v. 10, n. 1, p. 54-64, 2011.
- RUDOLPH, M. D. *et al.* Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. **Nature Neuroscience**, v. 21, n. 5, p. 765-772, 2018.
- RUGELES, M. T.; SHEARER, G. M. Alloantigen recognition in utero: dual advantage for the fetus? **Trends in Immunology**, v. 25, n. 7, p. 348-52, 2004.
- SACCONE, G. *et al.* PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v. 216, n. 5, p. 525.e1-525.e12, 2017.
- SAMPATHKUMAR, P.; SANCHEZ, J. L. Zika Virus in the Americas: A Review for Clinicians. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 91, n. 4, p. 514–521, 2016.
Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.017>>
- SANDBERG-BENNICH, S.; DAHLQUIST, G.; KÄLLÉN, B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections. **Acta Paediatrica**, v. 91, n. 1, p. 30-3, 2002.
- SARAFANA, S. *et al.* Aspectos da imunologia da gravidez [Gestational immunology]. **Acta Medica Portuguesa**, v. 20, n. 4, p. 355-8, 2007.
- SCHOLASKE, L. *et al.* Acculturation and interleukin (IL)-6 concentrations across pregnancy among Mexican-American women. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 73, p. 731-735, 2018.
- SCHREIBER, K. *et al.* Antiphospholipid syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, 2018.
- SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **Morbidity Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2016.
- SIMÕES, R. *et al.* Update on Zika virus infection in pregnancy. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 2, p. 106-7, 2016.

SIMON, A.; LAUFER, N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 29, n. 11, p. 1227-39, 2012.

SMITH, S. E. *et al.* Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 40, p. 10695-702, 2007.

SPANN, M. N. *et al.* Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. **The Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 11, p. 2877-2886, 2018.

SPENCE, T. *et al.* Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. **Journal of Pregnancy**, v. 23, n. 2021, p. 6649608, 2021.

STERNE, J. A. C.; HIGGINS, J. P. T. Reeves BC on behalf of the development group for ACROBATNRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBATNRSI), v 1.0.0, 2014.

STOKKELAND, L. M. T. *et al.* Serum cytokine patterns in first half of pregnancy. **Cytokine**. V. 119, p. 188-196, 2019.

STROMINGER, J. W. A. Y, S. S.; YOSHINAGA, K. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. **Nature Immunology**, v. 16, n. 4, p. 328-34, 2015.

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.

SUWANMANEE, S.; LUPLERTLOP, N. Dengue and Zika viruses: lessons learned from the similarities between these Aedes mosquito-vectored arboviruses. **Journal of Microbiology**, v. 55, n. 2, p. 81-89, 2017.

TANAKA. T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 10, p. a016295, 2014.

TANG, H. *et al.* Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 587–590, 2016.

TANTBIROJN, P.; CRUM, C. P.; PARAST, M. M. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. **Placenta**, v. 29, n. 7, p. 639-45, 2008.

TAU, G. Z.; PETERSON, B. S. Normal development of brain circuits. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 147-68, 2010.

TAVIAN, M. *et al.* Embryonic origin of human hematopoiesis. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 54, n. 6-7, p. 1061-5, 2010.

TAYLOR, B. D. *et al.* First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. **Pregnancy Hypertens**, v. 6, n. 4, p. 388-393, 2016.

TESSIER, D. R.; YOCKELL-LELIÈVRE, J.; GRUSLIN, A. Uterine Spiral Artery Remodeling: The Role of Uterine Natural Killer Cells and Extravillous Trophoblasts in Normal and High-Risk Human Pregnancies. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 74, n. 1, p. 1-11, 2014.

THAXTON, J. E. *et al.* NKG2D blockade inhibits poly(I:C)-triggered fetal loss in wild type but not in IL-10^{-/-} mice. **Journal of Immunology**, v. 190, n. 7, p. 3639-47, 2013.

THOMPSON, B. L.; LEVITT, P.; STANWOOD, G. D. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 4, p. 303-12, 2009.

THÜRMAN, L. *et al.* Elevated Gestational IL-13 During Fetal Development Is Associated With Hyperactivity and Inattention in Eight-Year-Old Children. **Frontiers in Immunology**, v. 23, n. 10, p. 1658, 2019.

URAKI, R. *et al.* Sexual transmission of ZIKV causes fetal growth restriction in mice. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 215, n. June, p. 1720–1724, 2017.

VAN DER LINDEN, V. *et al.* Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **Bmj**, [s. l.], p. i3899, 2016.

VAN EGMOND, A. *et al.* The possible role of virus-specific CD8(+) memory T cells in decidual tissue. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 113, p. 1-8, 2016.

VAN WELL, G. T. J. *et al.* Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. **Molecular and Cellular Pediatrics**, v. 4, n. 1, p. 4, 2017.

WAHID, H. H. *et al.* Toll-Like Receptor 4 Is an Essential Upstream Regulator of On-Time Parturition and Perinatal Viability in Mice. **Endocrinology**, v. 156, n. 10, p. 3828-41, 2015.

WANG, J. *et al.* Inducible production of interferon-gamma in the developing brain causes cerebellar dysplasia with activation of the Sonic hedgehog pathway. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 27, n. 4, p. 489-96, 2004.

WANG, X. H.; PENG, Y.; MENG, L. Y. IL-12p40 and sRAGE in serum correlate with chemically induced cleft palate in mice. **Human and Experimental Toxicology**, v. 39, n. 12, p. 1661-1670, 2020.

WATERS, J. P.; POBER, J. S.; BRADLEY, J. R. Tumour necrosis factor in infectious disease. **Journal of Pathology**, v. 230, n. 2, p. 132-47, 2013.

WEGMANN, T. G. *et al.* Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? **Immunology Today**, v. 14, n. 7, p. 353-6, 1993.

WILBERS, R. H. P. *et al.* Re-evaluation of IL-10 signaling reveals novel insights on the contribution of the intracellular domain of the IL-10R2 chain. **PLoS One**, v. 12, n. 10, p. e0186317, 2017.

World Health Organization (WHO). **Congenital anomalies**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. Acesso em: 05/08/2021.

World Health Organization. **Laboratory testing for Zika virus infection: interim guidance. WHO/ZIKV/LAB/16.1**. Geneva, Switzerland: WHO Press, p. 1–4, 2016.

WU, K. Y. *et al.* Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. **Cell Research**, v. 26, n. 6, p. 645-54, 2016.

WU, W. L. *et al.* The placental interleukin-6 signaling controls fetal brain development and behavior. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 62, p. 11-23, 2017.

YGBERG, S.; NILSSON, A. The developing immune system - from foetus to toddler. **Acta Paediatrica**, v. 101, n. 2, p. 120-7, 2012.

YOCKEY, L. J.; IWASAKI, A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. **Immunity**, v. 49, n. 3, p. 397-412, 2018.

YOCKEY, L. J. *et al.* Type I interferons instigate fetal demise after Zika virus infection. *Science Immunology*, v. 3, n. 19, p. eaao1680, 2018.

ZHANG, P-W. *et al.* D. Generation of GFAP: GFP astrocyte reporter lines from human adult fibroblast-derived iPS cells using zinc-finger nuclease technology. **HHS Public Access** [s. l.], v. 64, n. 1, p. 63-75, 2016.

ZAMANI, M.; ZAMANI, V. Sexual Transmission of Zika Virus: An Assessment of the Evidence. ***Iran J Public Health***, v. 46, n. 9, p.1305-1306, 2018

ZENCLUSSEN, A. C.; HÄMMERLING, G. J. Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. ***Frontiers in Immunology***, v. 17, n. 6, p. 321, 2015.

MANUSCRITO 1

O manuscrito 1 foi elaborado conforme as normas da revista *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, de fator de impacto 2,437 e avaliada pela CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) nível Qualis A3. A submissão foi efetuada no dia 21 de dezembro de 2021 (Figura1).

European Journal of **Obstetrics & Gynecology** and Reproductive Biology

Editorial Manager

Please note that Arjes is aware that users are experiencing intermittent slowness while working in EJP/PH. The Arjes teams are working to identify the root cause and implement a fix. They are treating this with the highest priority and apologize for any inconvenience.

Role: Author | Username: dalana.faleiro

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • POLICIES

Submissions Being Processed for Author DALANA FALEIRO

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		Maternal cytokine profiles of healthy versus congenital anomaly pregnancies: A systematic review of the literature	21 Dec 2021	21 Dec 2021	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

Figura 1. Comprovante de submissão do artigo.

Maternal cytokine profiles of healthy versus congenital anomaly pregnancies:

A systematic review of the literature

Dalana Faleiro - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde — Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil; Laboratório de Embriologia e Diferenciação Celular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; dalanafaleiro1@gmail.com

Nicole Andréa Corbellini Henckes - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde — Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil; Laboratório de Embriologia e Diferenciação Celular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

Betina Iser – Hospital Bruno Born. Centro de Reprodução Humana Bruno Born, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brazil;

Parícia Sesterheim - Centro de Cardiologia Experimental/Instituto de Cardiologia PPG-Neurociencias/Universidade Federal do Rio Grande do Sul Centro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Centro de Vigilância Sanitária-RS

Elizabeth Obino Cirne-Lima - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde — Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil; Laboratório de Embriologia e Diferenciação Celular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

Abstract

Many external/environmental agents can interfere in the course of pregnancy and change the profile of maternal cytokines, resulting in important complications for both pregnant women and fetuses. Congenital anomalies resulting from maternal complications, for example, generate an important impact on parents, the affected child, and the community where they live. Numerous studies seek to elucidate pending issues like mechanisms, forms of infection and action, as well as possible treatments in cases of altered profiles of maternal cytokines and their consequences considering the clinical relevance and benefit for both patients and clinical professionals. However,

despite the constant search for answers, key questions remain. This study aims to evaluate and summarize the available literature on maternal cytokine profiles during pregnancy with the presence of congenital anomalies. In this review, we searched the PubMed database (2010 to September 2021) for all full texts and/or abstracts published in English regarding maternal cytokine profiles in pregnancies with congenital anomalies. Such evidence reinforces the role and importance of the maternal immune system during pregnancy and highlights the need for a constant search by science to fully understand immune system functioning in different scenarios to determine profiles. The knowledge of maternal cytokine profiles may help in the planning, diagnosis, and treatment of diseases involving the pregnant woman and the fetus being an important clinical ally in the outcomes of numerous diseases.

Keywords: *Maternal cytokines; Congenital anomalies; Cytokine profile; Pregnancy complications; Fetal abnormalities; Immunology in pregnancy*

MANUSCRITO 2

O manuscrito 2 está em processo de finalização.

Infecção por Zika vírus em modelos experimentais: busca por novas vias moleculares e biomarcadores

RESUMO

As complicações decorrentes da infecção por ZIKV em mulheres em fase reprodutiva e gestacional podem causar restrições no crescimento intrauterino, abortos espontâneos, microcefalia, entre outras anomalias relevantes. Microcefalia refere-se a uma condição clínica avaliada por meio da medida do perímetro cefálico, em que a parte occipito-frontal se encontra diminuída, quando aferida em recém-nascidos ou no decorrer dos primeiros meses de vida da criança. Tais características acarretam em importantes consequências no desenvolvimento do indivíduo acometido. O diagnóstico de infecção por ZIKV, assim como o diagnóstico de alteração congênita por consequência da mesma são difíceis de ser detectados, sendo os métodos disponíveis pouco eficientes, dificultando registros epidemiológicos, tratamento e perspectivas. Considerando os poucos recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento da infecção, das complicações gestacionais e das doenças decorrentes a ela, o esclarecimento dos efeitos e o auxílio diagnóstico definitivo das complicações se fazem necessários. Para tanto é evidente a necessidade de estudos adicionais sobre a transmissão de ZIKV e sua relação com anormalidades congênitas, como a microcefalia, assim como a busca por informações substanciais referentes às

diferenças nas alterações embrionárias, a nível estrutural e metabólico, mecanismos de ação e características específicas do vírus. De encontro a esses fatos, a proposta do presente projeto visa ampliar conhecimento e recursos para diagnóstico e tratamento da infecção por ZIKV, por meio da caracterização de vias de sinalização e da identificação de biomarcadores.

Palavras-chave: Biomarcador, Microcefalia, ZIKV, Zika vírus, perfil de citocinas.

ABSTRACT

Complications resulting from ZIKV infection in women in reproductive and gestational stages can cause intrauterine growth restrictions, spontaneous abortions, microcephaly, among other relevant anomalies. Microcephaly refers to a clinical condition assessed by measuring the head circumference, in which the occiput-frontal part is reduced, when measured in newborns or during the first months of the child's life. These characteristics have important consequences for the development of the affected individual. The diagnosis of ZIKV infection, as well as the diagnosis of congenital alteration as a result of it, are difficult to be detected, and the available methods are inefficient, making epidemiological records, treatment and perspectives difficult. Considering the few resources available for the diagnosis and treatment of infection, gestational complications and diseases resulting from it, clarification of the effects and definitive aid for the diagnosis of complications are necessary. Therefore, the need for additional studies on ZIKV transmission and its relationship with congenital abnormalities such as microcephaly is evident, as well as the search for substantial information regarding differences in embryonic alterations, at the structural and metabolic level, mechanisms of action and characteristics specific virus. In response to these facts, the objective of this project is to expand knowledge and

resources for the diagnosis and treatment of ZIKV infection, through the characterization of signaling pathways and the identification of biomarkers.

Key words: Biomarker, Microcephaly, ZIKV, Zika virus, cytokine profile.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De forma geral, as análises realizadas e resultados captados sugerem que o perfil de citocinas de amostras de soro materno em período gestacional são potenciais candidatos a biomarcadores e podem fornecer informações importantes no direcionamento do planejamento de novas formas de diagnóstico e possíveis tratamentos. Com o exposto e proposto, há grandes perspectivas e potencial de colaboração com o meio científico de forma a complementar resultados já descritos na literatura.

Estudos nessa linha de pesquisa devem ser intensificados, a fim de contribuir de forma relevante com o conhecimento técnico e novas vias de terapia complementar ou de substituição. Estudos encontram-se em curso para melhor compreensão e caracterização de perfis de citocinas maternas e suas possíveis aplicações.

ANEXO

HENCKES, NICOLE ANDRÉA CORBELLINI ; FESTA, JAQUELLINE CHRISTINE DIAS ; FALEIRO, DALANA ; MEDEIROS, HELOUISE RICHARDT ; GUERRA, NAYRIM BRIZUELA ; DOS SANTOS, LUIS ALBERTO LOUREIRO ; TERRACIANO, PAULA BARROS ; PASSOS, EDUARDO PANDOLFI ; DE OLIVEIRA, FERNANDA DOS SANTOS ; CIRNE-LIMA, ELIZABETH OBINO . Tissue-engineered solution containing cells and biomaterials-an in vitro study: A perspective as a novel therapeutic application. **INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS**, v. 6, p. 039139881983338, 2019. Doi: 10.1177/0391398819833383.

HENCKES, NICOLE ANDRÉA CORBELLINI ; FALEIRO, D. ; CHUANG, L. C. ; CIRNE-LIMA, ELIZABETH OBINO . Scaffold strategies combined with mesenchymal stem cells in vaginal construction: a review. **CELL REGENERATION**, v. 10, p. 1-11, 2021. Doi: 10.1186/s13619-021-00088-2.

FALEIRO, D.; ISER, B. ; SILVA, A. A. ; HOHER, M. A. . The importance of genetic research in cases of severe male factor infertility: male 46,XX - case report. **JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA**, 2021. Doi: 10.5935/1518-0557.20210092.