
O SISTEMA IMUNE

DA MUCOSA DO TRATO GENITAL FEMININO

E O IMPACTO DAS DOENÇAS

SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

*Yanna Andressa Ramos de Lima*¹ e *Maria de Fátima Costa Alves*²

RESUMO

A mucosa do trato genital feminino é, ao mesmo tempo, porta de entrada para os principais microrganismos patogênicos de transmissão sexual e local de desenvolvimento do embrião semi-alogênico. Para exercer suas funções, o sistema imune, associado à mucosa do trato genital feminino, apresenta certas particularidades que o diferenciam do sistema imune do trato gastrointestinal. Os hormônios sexuais femininos parecem interferir nas características imunológicas deste sistema e a distribuição celular distingue-se dos outros sítios mucosos, não possuindo folículos linfóides organizados como as placas de Peyer no intestino. A principal imunoglobulina encontrada nas secreções cervicais e vaginais é a IgG, em contraste com a IgA, predominante na saliva, na lágrima e em outras secreções biológicas. O objetivo desta revisão foi apresentar as principais características do sistema imune no trato genital feminino e discutir o impacto das doenças sexualmente transmissíveis (DST) neste sítio imune da mucosa.

DESCRITORES: Trato genital feminino. Imunidade de mucosa. Doenças Sexualmente Transmissíveis.

INTRODUÇÃO

O sistema imune do trato genital feminino participa do sistema imune integrado de mucosas, no entanto apresenta certas características que o tornam um sistema único, com particularidades próprias (Mestecky & Fultz, 1999). Algumas delas estão relacionadas com a própria função deste sistema, uma vez que a mucosa do aparelho reprodutor feminino é, ao mesmo tempo, porta de entrada para os principais microrganismos associados às doenças sexualmente transmissíveis (DST) e local de

-
- 1 Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG).
 - 2 Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia do IPTSP, UFG.

Endereço para correspondência: Maria de Fátima Costa Alves, Rua 235, esq. com 1ª Avenida, Setor Universitário, Cx. Postal 131, CEP 74605-050, Goiânia, Goiás, Brasil. E-mail: alves@iptsp.ufg.br

Recebido para publicação em: 3/3/2008. Revisto em: 12/8/2008. Aceito em: 13/11/2008.

desenvolvimento do feto. Considerando essa peculiaridade, a resposta imune neste sítio deve ser capaz de manter a homeostasia frente as infecções de transmissão sexual e permitir a implantação e o desenvolvimento de um embrião semi-alogênico.

Comparado com outros sítios mucosos melhor caracterizados, como a mucosa gastrointestinal e a mucosa respiratória, o sistema imune do trato genital feminino é menos estudado. Recentemente, vários autores tentaram esclarecer os mecanismos de indução da resposta imune na mucosa do trato genital feminino (Wassen et al., 1996; Iqbal et al., 2005), bem como a distribuição de células e moléculas de adesão (Johansson et al., 1999) e a influência dos hormônios sexuais neste sítio (Brabin, 2002).

As DST constituem um grave problema de saúde pública, principalmente porque acometem um grande número de adolescentes e jovens no mundo inteiro (CDC, 2005) e podem afetar a vida social e reprodutiva desses indivíduos em consequência das complicações e seqüelas que, em geral, acarretam. Infecções como as causadas por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* podem provocar complicações como a doença inflamatória pélvica (DIP) que, por sua vez, pode levar a um quadro irreversível de infertilidade (Ness et al., 2006; Witkin et al., 2007).

Em virtude de fatores sociais e biológicos as mulheres são particularmente vulneráveis às DST, especialmente as adolescentes e jovens. O envolvimento em comportamentos de risco, como a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros e o uso inconsistente de preservativos, é geralmente freqüente nessa faixa etária (Miranda et al., 2005; Araújo et al., 2006). Entre os fatores biológicos destacam-se a maior exposição da mucosa genital feminina aos fluidos seminais e, nas adolescentes pós-menarca, a imaturidade do colo do útero associada a um pH vaginal elevado (Brabin et al., 2005).

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na resposta imune do trato genital feminino contra os microrganismos patogênicos pode favorecer o desenvolvimento de medidas profiláticas e terapêuticas para as principais DST, que impeçam o estabelecimento de complicações a elas relacionadas.

O objetivo deste artigo foi avaliar os principais estudos nesta área e apresentar informações sobre as particularidades do sistema imune da mucosa do trato genital feminino, como o padrão de células e citocinas, as moléculas de adesão e receptores de migração celular expressos neste sítio, assim como a influência dessas particularidades imunes na vulnerabilidade ou resistência às DST. Para isso foi utilizada uma metodologia de busca baseada nos bancos de dados do PubMed (<http://www.pubmed.gov>) para a recuperação de artigos originais e revisões sobre o tema apresentado, usando o algoritmo [(*Genital Tract* OR *Genital Mucosa* OR *Reproductive tract*) AND (*Immunity* OR *Immunology*) AND (*Sexually transmitted diseases* OR *Sexually transmitted infections*)].

Os limites de busca foram selecionados para a obtenção de artigos publicados em português, inglês ou espanhol no período de 1996 a 2008. Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- artigos cuja metodologia utilizada se aplicasse apenas a seres humanos;
- artigos adequados ao tema proposto;
- artigos com o texto completo disponível.

A bibliografia citada nos artigos recuperados que se adequava ao tema e dava suporte teórico para a organização da revisão também foi utilizada. Esses artigos também foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade acima citados.

O TRATO GENITAL FEMININO

O sistema imune associado às mucosas desempenha um importante papel na manutenção da homeostasia, uma vez que concentra boa parte das células linfóides do organismo para lidar com a constante exposição a microrganismos patogênicos e alérgenos. A imunidade das mucosas diferencia-se da imunidade sistêmica pela presença de células especializadas no epitélio, folículos linfóides dispersos, padrão e fenótipo de células e de imunoglobulinas (Mestecky & Fultz, 1999; Pudney et al., 2005).

O trato genital feminino pode ser dividido em seis sítios anatômicos distintos: o *introitus*, que apresenta um epitélio estratificado queratinizado; a vagina e a ectocérvice, com epitélio estratificado não queratinizado e a endocérvice, o útero e as trompas de Falópio, com epitélio colunar simples. Entre a ecto e a endocérvice existe uma região com transição abrupta de um tipo de epitélio para outro, denominada zona de transição ou zona T. Nas adolescentes, a zona T está geralmente exposta na ectocérvice (Brabin et al., 2005), característica conhecida como ectopia e que as torna mais vulneráveis às infecções de transmissão sexual. A zona T é o provável sítio inicial de infecções virais, como as causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelo papilomavírus humano (HPV), e bacterianas, como a infecção por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* (Ahmed et al., 2001; Pudney et al., 2005; Schiffman et al., 2007).

A porção superior do trato reprodutor feminino (trompas de Falópio e útero) é normalmente estéril, ao passo que a porção inferior, constituída pela vagina e a ectocérvice, possui uma microbiota comensal normal (Martin et al., 2008). Essa variação interfere na resposta imune que é induzida em cada região do sistema reprodutor feminino, sugerindo que os sítios não estéreis são mais tolerantes e os sítios estéreis respondem mais vigorosamente, mesmo à pequena quantidade de microrganismos, no intuito de impedir infecções ascendentes (Quayle, 2002; Pioli et al., 2004). A esterilidade no canal endocervical depende da ação de hormônios femininos, que variam durante o ciclo menstrual, alterando as características do muco. Segundo Hladik & McElrath (2008), durante a ovulação os níveis crescentes de estrógeno alteram o muco endocervical e o tornam menos viscoso e mais alcalino, isso faz com que o trato genital superior fique mais vulnerável à infecção pelo HIV.

A imunidade sistêmica, segundo alguns autores, exerce um importante papel na imunidade da mucosa do trato genital, uma vez que uma porção considerável da IgG e IgA presente não é produzida nesse sítio (Johansson & Lycke, 2003). No entanto, outros estudos demonstraram que citocinas como a IL-10 e a IL-12, presentes nas secreções do trato genital de mulheres infectadas pelo HPV, apresentam níveis elevados que não se correlacionam com os níveis plasmáticos (Castle et al., 2002). A importância da imunidade local é evidenciada pela presença de plasmócitos secretores na endocérvice e pela constatação de que mulheres histerectomizadas apresentam deficiência na resposta imune da mucosa genital (Kutteh et al., 1996; Johansson & Lycke, 2003).

IMUNIDADE INATA

A imunidade inata na superfície das mucosas exerce a primeira linha de defesa contra os microrganismos patogênicos aos quais o hospedeiro é normalmente exposto.

No trato genital feminino, as defesas imunes inatas incluem o próprio epitélio de barreira, a presença de muco, o pH ácido em torno de 4,5 e mediadores solúveis como proteínas do complemento e peptídeos antimicrobianos.

A microbiota bacteriana normal da vagina, em geral constituída, predominantemente, por espécies de *Lactobacillus*, exerce um importante papel na manutenção do equilíbrio entre os microrganismos comensais e os patogênicos, impedindo que estes colonizem a superfície da mucosa (Witkin et al., 2007). Os lactobacilos participam da imunidade inata do trato genital feminino, uma vez que são responsáveis pela manutenção do pH ácido decorrente da produção de ácido láctico. Essas bactérias também produzem o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que possui atividade antimicrobiana e antiviral (Martin et al., 2008). O aumento do pH e a diminuição dos lactobacilos produtores de H_2O_2 , característicos da vaginose bacteriana, estão associados a um provável favorecimento da infecção por HIV, uma vez que o H_2O_2 está relacionado com a proteção inata a esse vírus (Sturm-Ramirez et al., 2000).

A análise das secreções vaginais de mulheres saudáveis demonstrou a presença de proteínas do sistema complemento, como C1q, C3 e lectina de ligação à manose (MBL, do inglês *manose binding lectin*), importantes no início da ativação das vias clássica, alternativa e da lectina. A ativação em cascata das vias alternativa e da lectina é um importante mecanismo de defesa da imunidade inata, ao passo que a ativação da via clássica, dependente de anticorpo, atua como mecanismo efetor da imunidade humoral (Pellis et al., 2005).

O muco e o pH ácido no trato genital inferior constituem uma barreira que dificulta a entrada e a sobrevivência de microrganismos patogênicos no epitélio da mucosa. O pH normal em torno de 4,5 a 5,5 é essencial para que ocorra a ligação da MBL a leveduras de *Candida* sp. no lavado cervicovaginal de mulheres com candidíase vulvovaginal (Pellis et al., 2005).

As células epiteliais exercem um papel importante na indução de resposta imune inata no trato genital feminino (Quayle, 2002). Essas células que recobrem as superfícies mucosas não atuam apenas como barreira física, mas também participam ativamente da secreção de substâncias antimicrobianas e fatores imunes como defensina, lactoferrina e lisozima (O'Neil et al., 1999). A proteína D surfactante, que possui atividade antimicrobiana no trato respiratório superior, foi identificada por análise imunohistoquímica em torno das células epiteliais e endoteliais do útero (Leth-Larsen et al., 2004). Outros estudos são necessários para averiguar a importância dessa proteína na proteção inata contra microrganismos patogênicos no útero.

As defensinas e as catelicidinas são duas famílias de peptídeos catiônicos que atuam como antimicrobianos naturais de amplo espectro e são constitutivamente expressos nas superfícies mucosas (Gallo et al., 2002). As defensinas podem ser divididas em α - e β -defensinas, e só é conhecido um tipo de catelicidina humana, a LL-37. Todas atuam como mediadores da imunidade inata. Em estudo realizado por Bergman et al. (2005), a bactéria *N. gonorrhoeae* foi capaz de induzir uma diminuição da expressão da catelicidina LL-37 em linhagens de células epiteliais cervicais humanas logo na primeira hora de infecção. O mesmo efeito não foi observado quando espécies de *Neisseria* não patogênicas foram utilizadas. Mount et al. (2007) demonstraram ainda que a bactéria *Haemophilus ducreyi*, responsável por DST ulcerativa, é mais resistente do que *Escherichia coli* à ação das α -defensinas e da catelicidina LL-37.

Em estudo realizado por John et al. (2005), observou-se que o lavado cervicovaginal obtido de mulheres saudáveis possuía atividade antiviral *in vitro* que impedia a infecção pelo vírus herpes simples do tipo 2 (HSV-2) em cultura celular. A propriedade antiviral observada foi atribuída às proteínas secretadas, como defensinas e complementos, e foi independente do pH, da idade e da presença ou ausência de anticorpos séricos específicos para o HSV-2.

As células epiteliais isoladas do endométrio uterino expressam constitutivamente moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, portanto são capazes de processar e apresentar antígenos aos linfócitos T CD4⁺. A expressão do MHC de classe II nas células epiteliais também pode ser induzida pelo interferon- γ (IFN- γ), o que ocorre durante a infecção clamidial (Wallace et al., 2001; Wira et al., 2005).

Além das células epiteliais, outras células imunes como as células dendríticas, os linfócitos, as células NK (*natural killer*), os neutrófilos e macrófagos, que também estão presentes no trato genital, secretam constitutivamente e, em resposta ao estímulo antigênico, aumentam a secreção de peptídeos antimicrobianos, citocinas e quimiocinas (Wira et al., 2005).

Além do processo infeccioso, outros fatores também podem alterar os níveis de citocinas nos fluidos genitais, como o uso de contraceptivos orais, a gravidez, a idade e o uso de antissépticos vaginais (Sturm-Ramirez et al., 2000). As

concentrações das citocinas IL-10 e IL-12 ficam aumentadas em infecções crônicas, como a vaginose bacteriana, condição que eleva o pH vaginal, e em situações, e em situações de uso recente de contraceptivos orais (Gravitt et al., 2003). Geisler et al. (2008) observaram que, durante a infecção gonocócica, os níveis de IL-10 e IL-12 estavam aumentados na endocérvice e os níveis de IL-2 estavam diminuídos.

As células que participam da resposta imune inata são ativadas por estruturas moleculares presentes em uma grande variedade de microrganismos, conhecidas como padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*). Os PAMPs são reconhecidos por receptores de reconhecimento padrão da imunidade inata, como os receptores semelhantes ao Toll (TLRs, do inglês *Toll like receptors*) expressos por células da imunidade inata, como as células fagocíticas, os macrófagos, células NK e as células dendríticas, bem como pelas células epiteliais (Quayle, 2002; Wira et al., 2005). A ligação dos PAMPs aos TLRs nas células imunes induz a ativação celular por meio da ativação do fator de transcrição NF κ B, que, por sua vez, induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ e o fator de necrose tumoral (TNF), as quimiocinas, as defensinas, as moléculas co-estimulatórias e as moléculas de adesão (Cario et al., 2000; Quayle, 2002).

Os TLRs têm se tornado alvo de pesquisas terapêuticas por atuarem na imunidade inata logo no início de qualquer infecção. De acordo com a revisão de Gill *et al.* (2008), os agonistas para os TLRs, principalmente para TLRs dos tipos 3 e -9, poderiam estimular resposta imune protetora contra a infecção pelo HSV-2 por induzirem a produção de IFN- β por células na mucosa.

Alguns estudos evidenciaram a expressão de RNA mensageiro (mRNA) de TLR dos tipos 1, -2, -3, -5, -6, -7, -9 e -10 em células epiteliais da vagina, da ectocérvice, da endocérvice e das trompas de Falópio (Johansson & Lycke, 2003; Pioli et al., 2004; Andersen et al., 2006). A expressão de TLR-4, assim como das moléculas associadas CD14 e do MD2, responsáveis pelo reconhecimento de LPS, não foi observada em células epiteliais cervicovaginais (Fichorova et al., 2002). Entretanto, Zarembek & Godowsky (2002) constataram a expressão de TLR-2 e TLR-4 por leucócitos como os macrófagos, neutrófilos, mas não por linfócitos, que são normalmente encontrados nos tecidos e secreções cervicais e vaginais.

Segundo estudo realizado por Zariffard et al. (2005), os fluidos da mucosa vaginal de pacientes com vaginose bacteriana são fortes estimuladores de leucócitos, induzindo a secreção de TNF- α por células monocíticas do sangue periférico de doadores saudáveis em cultura, além da expressão de mRNA de TLR-2 e -4 por essas células. Esses autores confirmam ainda que as células epiteliais do trato genital feminino não respondem ao LPS por não expressarem TLR-4.

IMUNIDADE ADQUIRIDA

Padrão de imunoglobulinas

O epitélio que reveste as mucosas desempenha um importante papel na secreção de imunoglobulinas para o lúmen e essa função é possível graças à presença do receptor de imunoglobulina polimérica (pIgR), uma glicoproteína transmembrana que transporta principalmente IgA polimérica (pIgA) para o lúmen. A IgA é o principal isotipo de imunoglobulina encontrado nas secreções mucosas, como lágrimas, saliva e fluidos intestinais. Ela é secretada principalmente na forma de dímeros; a IgA sistêmica, por sua vez, é encontrada, predominantemente, na forma de monômeros (Woof & Mestecky, 2005). No trato genital, a IgA está distribuída em proporções iguais de IgA1 e IgA2, com discreta predominância de IgA2, ao contrário do que é observado no soro e nas secreções do trato respiratório e do trato intestinal superior, nos quais a IgA1 é o principal subtipo encontrado (Kutteh et al., 1996; Mestecky & Fultz, 1999). É interessante observar, no entanto, que, nas secreções do trato genital feminino, tem sido observada uma predominância de IgG em relação a IgA (Kutteh et al., 1996; Mestecky & Fultz, 1999; Russell & Mestecky, 2002; Johansson & Lycke, 2003).

A quantidade de imunoglobulinas presentes nas secreções cervicovaginais é fortemente regulada por hormônios, portanto varia durante o ciclo menstrual, com uma acentuada diminuição nos níveis durante o período da ovulação (Beagley & Gockel, 2003). De acordo com Shrier et al. (2003), os níveis de IgA e IgG diminuem durante a fase folicular, atingem uma quantidade mínima durante o período de ovulação e aumentam durante a fase lútea. Essa característica particular pode ser um mecanismo que facilita a sobrevivência de espermatozoides na mucosa genital e garante a eficiência da fecundação. Entretanto, durante esse período, as mulheres encontram-se mais susceptíveis às infecções.

No sistema imune de mucosa, existem células imunocompetentes análogas àquelas existentes na imunidade sistêmica, porém com fenótipos e características típicas das mucosas. Destacam-se os LT intraepiteliais, as células B e os plasmócitos que apresentam alta atividade do gene da cadeia J (Brandtzaeg, 1997). A cadeia J é uma estrutura responsável pela junção de duas ou mais moléculas de imunoglobulinas. Grande número de células B e plasmócitos secretores presentes nas mucosas secretam IgA na forma de dímeros ou polímeros (pIgA) (Mestecky & Fultz, 1999).

A presença de linfócitos B secretores e com alta atividade do gene da cadeia J já foi também notificada na mucosa genital feminina (Brandtzaeg et al., 1999). De acordo com Pudney et al. (2005), as células B produtoras e secretoras de imunoglobulinas são abundantes na endocérvice, porém escassas na vagina, sugerindo a existência de microambientes celulares distribuídos pela mucosa genital. É possível que a imunidade humoral no canal da vagina seja promovida pela produção local de imunoglobulina e por seu transporte pelo sangue através da mucosa uterina (Russell & Mestecky, 2002).

Como ocorre na mucosa intestinal, a IgA produzida na mucosa genital se apresenta na forma de pIgA e é transportada para o lúmen via receptor celular (pIgR) na forma de IgA secretada (S-IgA). A S-IgA contém uma parte do pIgR que é clivada proteoliticamente, denominada componente secretor (CS), que confere resistência a esse isotipo contra as proteases existentes na mucosa. A expressão do pIgR pelo epitélio do trato genital feminino é supra-regulada por citocinas derivadas de LT ativado, como o IFN- γ , e também por alterações hormonais (Russell & Mestecky, 2002). As variações na expressão do pIgR pelas células epiteliais, causada pelos hormônios sexuais femininos, podem explicar as diferenças nos níveis de imunoglobulinas nas secreções cervicais e vaginais durante o ciclo menstrual (Brabin, 2002).

A IgM polimérica encontrada nas secreções mucosas do trato genital feminino também utiliza o pIgR para ser ativamente transportada para o lúmen (Woof & Mestecky, 2005). A IgG, entretanto, é uma imunoglobulina monomérica e, provavelmente, não seja transportada via pIgR, uma vez que não apresenta a cadeia J e a presença dessa estrutura é essencial para o transporte de imunoglobulinas por essa via. No entanto, a IgG é também encontrada nas secreções mucosas e possui um papel essencial na imunidade do hospedeiro (Mestecky, 2007).

Durante a gestação humana, a IgG pode ser passivamente transportada através da barreira placentária. Esse transporte é mediado por um receptor expresso nesse epitélio que se liga à porção Fc da molécula de IgG, promovendo o transporte dessa imunoglobulina. Esse receptor, conhecido como receptor Fc neonatal para IgG (FcRn), é uma molécula relacionada ao MHC de classe I, associada à β 2-microglobulina. Alguns estudos demonstraram que o FcRn também se expressa em outros tipos de epitélio, como o intestinal, o pulmonar e o renal, e sua expressão permanece durante a vida adulta (Israel et al., 1997; Dickinson et al., 1999; Spiekermann et al., 2002).

A importância do FcRn no transporte de IgG da mucosa para o lúmen já foi demonstrada em alguns estudos (Claypool et al., 2004; Yoshida et al., 2004; Yoshida et al., 2006), e o fato de existir uma maior quantidade de IgG na mucosa genital em relação aos outros tipos de imunoglobulina, diferentemente do que ocorre em outras secreções mucosas, sugere que o transporte de antígenos associados à IgG pelo FcRn pode atuar como um importante mecanismo de captura de antígenos no lúmen da mucosa genital feminina (Yoshida et al., 2004).

O papel da IgG nas secreções mucosas é contraditório, pois esse isotipo pode atuar tanto como mecanismo protetor como mediador de citotoxicidade, pela sua capacidade de ativar as proteínas do complemento e induzir a citotoxicidade mediada por anticorpo via receptor Fc nos polimorfonucleares, o que seria lesivo para o epitélio da mucosa (Russell & Mestecky, 2002).

Padrão de células e moléculas de adesão

A distribuição de células nos tecidos da mucosa envolve várias populações de linfócitos, incluindo LT intraepiteliais, células B e plasmócitos secretores, que

sintetizam, abundantemente, a cadeia J, além de populações de macrófagos e células apresentadoras de antígenos (APCs) (Russell & Mestecky, 2002).

Considerando o sistema de mucosas como um sistema integrado, as células T e B ou APCs ativadas em um determinado sítio indutor podem migrar através dos vasos linfáticos para outro sítio efetor na mucosa (Bergquist et al., 1997). Essa é a lógica adotada pelas técnicas de vacinação oral.

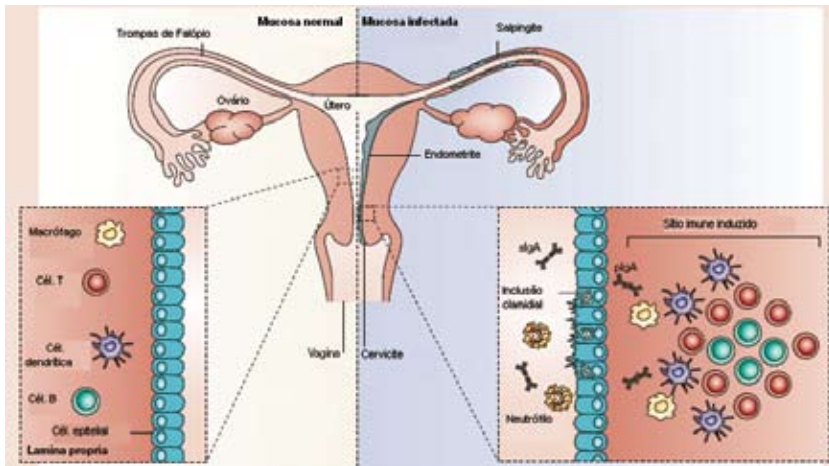
Os principais sítios de indução de imunidade na mucosa são os tecidos linfóides a ela associados (MALT). As Placas de Peyer, estruturas análogas aos linfonodos que constituem o tecido linfóide associado ao intestino (GALT), são os compartimentos indutores de resposta imune na mucosa mais bem caracterizados. As células imunes de memória ou efectoras que migram para sítios mucosos diferentes de onde foram ativadas são principalmente provenientes do GALT (Brandtzaeg, 1997). O GALT não possui linfáticos aferentes, assim os antígenos presentes no lúmen são capturados por células epiteliais membranosas especializadas, denominadas células M, e depois são transportados para as Placas de Peyer que contêm células T e B, células dendríticas e macrófagos (Tyrer et al., 2007).

Na mucosa genital feminina, não foram encontradas as células M, nem estruturas semelhantes às Placas de Peyer do intestino (Johansson et al., 1999; Pudney et al., 2005), portanto deve haver outros mecanismos para captura e transporte de antígenos do lúmen para a mucosa. Alguns estudos demonstraram que o FcRn é capaz de mediar o transporte de complexos antígeno-IgG presentes no lúmen intestinal para a mucosa, onde são capturados pelas células dendríticas e apresentados aos linfócitos T CD4⁺ na mucosa genital (Yoshida et al., 2004; Yoshida et al., 2006).

A ausência de estruturas linfóides definidas sugere que o sistema imune do trato genital feminino seja dependente da migração celular e, provavelmente, as variações hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual interfiram significativamente na distribuição de células linfóides e expressão de moléculas de adesão e receptores de migração celular (Wira et al., 2005). Contudo, Pudney et al. (2005) observaram que a distribuição celular nos tecidos do trato genital feminino varia de indivíduo para indivíduo e não é afetada de forma significativa pelos hormônios sexuais durante o ciclo menstrual ou em mulheres na pós-menopausa. Este estudo demonstrou que a ectocérvice e, principalmente, a zona T são os principais sítios de indução de resposta imune celular por concentrarem maior quantidade de linfócitos intraepiteliais com potencial citotóxico, células NK e APCs em comparação com a vagina que apresenta escassez de linfócitos intraepiteliais distribuídos na lâmina própria e em sua maioria expressam fenótipo de memória. Alguns autores demonstraram que a susceptibilidade à infecção pelo HIV, induzida por outras DST, decorre do aumento de linfócitos e outras células imunes CD4⁺ (células alvo do HIV) na ectocérvice e na zona T durante uma infecção, do aumento de citocinas inflamatórias como o TNF- α e a IL-1, que favorecem a replicação do HIV nas células infectadas pela indução de NF- κ B, ou mesmo da ativação celular no

trato genital por meio dos receptores TLR-2 e TLR-4 (Sturm-Ramirez et al., 2000; Equils et al., 2001; Pudney et al., 2005).

De acordo com revisão de Brunham & Rey-Ladino (2005), durante a infecção pela bactéria *C. trachomatis*, há um aumento na expressão de moléculas de adesão, como a MadCAM-1 e a VCAM-1, no epitélio das trompas de Falópio, o que favorece a migração de células imunes e a formação de um sítio imune, análogo às estruturas linfóides presentes no intestino (Figura 1).



FONTE: Adaptada com a permissão de Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews. Immunology] Brunham & Rey-Ladino, 2005, copyright 2005.

Figura 1. Infecção do trato genital feminino por *Chlamydia trachomatis*. A reação inflamatória é caracterizada por um influxo de macrófagos e neutrófilos e pela formação de sítios imunes induzidos na submucosa semelhantes aos folículos linfóides presentes em outros sítios. Esses sítios induzidos, que contêm células B, células T, células dendríticas e macrófagos, coordenam o início de uma resposta imune adquirida.

A migração de células imunes ativadas na mucosa genital a partir do GALT é realizada, preferencialmente, através da ligação entre a integrina $\alpha 4\beta 7$ expressa nos linfócitos e a molécula de adesão MadCAM-1 expressa por células endoteliais (Brandtzaeg et al., 1999). Foi demonstrado que a MadCAM-1 não é expressa no endotélio da cérvice e da vagina, a VCAM-1 e a E-selectina são expressas em menor quantidade, ao passo que as moléculas ICAM-1 e VAP-1 são fortemente expressas (Johansson et al., 1999).

Esse padrão de distribuição das moléculas de adesão sugere que as células imunes ativadas que migram para a mucosa genital não são provenientes do intestino,

embora esse sítio esteja anatomicamente mais próximo (Brandtzaeg et al., 1999). De fato, estudos de imunização intravaginal em voluntários humanos demonstraram resposta local de anticorpos maior do que aquela induzida após imunização por via oral (Wassen et al., 1996). Os tecidos linfóides associados à nasofaringe (NALT) parecem também atuar como importante sítio de indução de resposta imune no trato genital feminino, e isso explica as intensas pesquisas em torno das imunizações intranasais para promover imunidade específica na mucosa genital (Mestecky & Russell, 2000; Johansen et al., 2005). Segundo Bergquist et al. (1997), após a imunização nasal com a subunidade B da toxina colérica, houve um aumento tanto de IgA quanto de IgG na secreção vaginal das participantes. Não foram encontrados níveis significativos de IgM e parte da IgA encontrada era S-IgA.

A indução de resposta de células T CD4⁺ específicas com perfil de citocinas do tipo Th1 está associada à proteção contra a infecção por *C. trachomatis* e por outros patógenos intracelulares, principalmente pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como o IFN- γ , que inibe a replicação desse microrganismo dentro das células epiteliais da cérvix. Entretanto, a liberação de IFN- γ e a indução de resposta Th1 estão também intimamente relacionadas com a indução de patogênese e fibrose das trompas de Falópio durante a infecção persistente por *C. trachomatis* (Loomis & Starnbach, 2002; Kelly, 2003). Por outro lado, a ativação de células T CD4⁺ com perfil de citocinas do tipo Th2 favorece a proliferação de *Candida albicans*, além de prejudicar a resposta contra bactérias intracelulares e vírus (Jeremias et al., 1998; Kelly, 2003).

A indução de resposta imune celular, caracterizada pelo predomínio de linfócitos T citotóxicos, apresenta também um efeito protetor com relação à infecção genital pelo HIV-1, como foi demonstrado em estudo com mulheres resistentes ao vírus no Quênia (Iqbal et al., 2005). No entanto, Draenert et al. (2004) observaram que os linfócitos T citotóxicos não são suficientes para controlar a viremia em pacientes com infecção crônica pelo HIV. De acordo com a revisão de Goulder & Watkins (2008), o papel dos linfócitos T citotóxicos durante a infecção pelo HIV é condicionado pelo grande polimorfismo observado nos alelos HLA de classe I, uma vez que a atuação desses linfócitos está associada ao reconhecimento de peptídeos apresentados pelas moléculas de MHC classe I, codificadas por esse *loci*.

O sêmen humano é um potente indutor de IL-10 e inibidor da transcrição do gene do IFN- γ , o que induz resposta com o perfil Th2 na maioria das mulheres como forma de proteger os espermatozóides e favorecer a fecundação. Além disso, o pH seminal varia de 7,2 a 8,0, o que aumenta o pH vaginal para ~7,0 logo após o ato sexual (Kelly, 2003; MasCasullo et al., 2005). Esses fatores tornam as mulheres mais vulneráveis às DST após a relação sexual e podem ser responsáveis pela dificuldade no estabelecimento de imunidade eficiente contra as DST, uma vez que a maioria dos microrganismos sexualmente transmitidos é veiculada em grande quantidade de plasma seminal imunomodulador.

CONCLUSÕES

A resposta imune contra as principais DST no trato genital feminino ocasionalmente não oferece proteção adequada e não é capaz de promover memória de forma eficiente, permitindo que quadros de reinfecção se estabeleçam em curtos períodos de tempo. Os estudos aqui apresentados tratam das características peculiares que demonstram a vulnerabilidade da mucosa genital feminina quando exposta a microrganismos e agentes exógenos. A elucidação dos componentes que interferem nessa vulnerabilidade é crucial para o desenvolvimento de vacinas ou novos fármacos que protejam o trato genital feminino contra as DST.

ABSTRACT

The female genital tract mucosa immune system and the impact of the sexually transmitted diseases

The female genital tract mucosa is the main access for sexually transmitted pathogens and is also the site of development of the semi-allogenic embryo. To deal with these functions, the immune system associated with the female genital mucosa has certain characteristics that differentiate it from the immune system associated with the gastrointestinal tract. The female sex hormones may interfere with the immunological aspects of this system, and the distribution of cells distinguishes it from other mucosal sites. Also, in the female genital mucosa the organized lymphoid areas as the Peyer's patches in the intestine are missing, and the main type of immunoglobulin found in cervical and vaginal secretions is IgG in contrast to the predominant IgA in saliva, tears and other biological secretions. The purpose of this review is to present the key features already observed with respect to aspects of the immune response in the female genital tract and highlight the impact of sexually transmitted diseases (STD) on this mucosal immune site.

KEY WORDS: Female genital tract. Mucosal immunity. Sexually transmitted infections.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed SM, Al-Doujaily H, Johnson MA, Kitchen V, Reid WM, Poulter LW. Immunity in the female lower genital tract and the impact of HIV infection. *Scand J Immunol* 54: 225-238, 2001.
2. Andersen JM, Al-Khairiy D, Ingalls RR. Innate immunity at the mucosal surface: role of toll-like receptor 3 and toll-like receptor 9 in cervical epithelial cell responses to microbial pathogens. *Biol Reprod* 74: 824-831, 2006.
3. Araujo RS, Guimaraes EM, Alves MF, Sakurai E, Domingos LT, Fioravante FC, Machado AC. Prevalence and risk factors for Chlamydia trachomatis infection in adolescent females and young women in central Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25: 397-400, 2006.

4. Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol* 38: 13-22, 2003.
5. Bergman P, Johansson L, Asp V, Plant L, Gudmundsson GH, Jonsson AB, Agerberth B. Neisseria gonorrhoeae downregulates expression of the human antimicrobial peptide LL-37. *Cell Microbiol* 7: 1009-1017, 2005.
6. Bergquist C, Johansson EL, Lagergard T, Holmgren J, Rudin A. Intranasal vaccination of humans with recombinant cholera toxin B subunit induces systemic and local antibody responses in the upper respiratory tract and the vagina. *Infect Immun* 65: 2676-2684, 1997.
7. Brabin L. Interactions of the female hormonal environment, susceptibility to viral infections, and disease progression. *AIDS Patient Care STDS* 16: 211-221, 2002.
8. Brabin L, Roberts SA, Fairbrother E, Mandal D, Higgins SP, Chandiok S, Wood P, Barnard G, Kitchener HC. Factors affecting vaginal pH levels among female adolescents attending genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 81: 483-487, 2005.
9. Brandtzaeg P. Mucosal immunity in the female genital tract. *J Reprod Immunol* 36: 23-50, 1997.
10. Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunol Today* 20: 267-277, 1999.
11. Brunham RC, Rey-Ladino J. Immunology of Chlamydia infection: implications for a Chlamydia trachomatis vaccine. *Nat Rev Immunol* 5: 149-161, 2005.
12. Cario E, Rosenberg IM, Brandwein SL, Beck PL, Reinecker HC, Podolsky DK. Lipopolysaccharide activates distinct signaling pathways in intestinal epithelial cell lines expressing Toll-like receptors. *J Immunol* 164: 966-972, 2000.
13. Castle PE, Hildesheim A, Bowman FP, Strickler HD, Walker JL, Pustilnik T, Edwards RP, Crowley-Nowick PA. Cervical concentrations of interleukin-10 and interleukin-12 do not correlate with plasma levels. *J Clin Immunol* 22: 23-27, 2002.
14. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2004 supplement, Chlamydia prevalence monitoring project. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2005.
15. Claypool SM, Dickinson BL, Wagner JS, Johansen FE, Venu N, Borawski JA, Lencer WI, Blumberg RS. Bidirectional transepithelial IgG transport by a strongly polarized basolateral membrane Fcγ-receptor. *Mol Biol Cell* 15: 1746-1759, 2004.
16. Dickinson BL, Badizadegan K, Wu Z, Ahouse JC, Zhu X, Simister NE, Blumberg RS, Lencer WI. Bidirectional FcRn-dependent IgG transport in a polarized human intestinal epithelial cell line. *J Clin Invest* 104: 903-911, 1999.
17. Draenert R, Verrill CL, Tang Y, Allen TM, Wurcel AG, Boczanowski M, Lechner A, Kim AY, Suscovich T, Brown NV, Addo MM, Walker BD. Persistent recognition of autologous virus by high-avidity CD8 T cells in chronic, progressive human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 78: 630-641, 2004.
18. Equils O, Faure E, Thomas L, Bulut Y, Trushin S, Arditi M. Bacterial lipopolysaccharide activates HIV long terminal repeat through Toll-like receptor 4. *J Immunol* 166: 2342-2347, 2001.
19. Fichorova RN, Cronin AO, Lien E, Anderson DJ, Ingalls RR. Response to Neisseria gonorrhoeae by cervicovaginal epithelial cells occurs in the absence of toll-like receptor 4-mediated signaling. *J Immunol* 168: 2424-2432, 2002.
20. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 110: 823-831, 2002.
21. Geisler WM, Wang C, Tang J, Wilson CM, Crowley-Nowick PA, Kaslow RA. Immunogenetic correlates of Neisseria gonorrhoeae infection in adolescents. *Sex Transm Dis* 35: 656-661, 2008.
22. Gill N, Davies EJ, Ashkar AA. The role of toll-like receptor ligands/agonists in protection against genital HSV-2 infection. *Am J Reprod Immunol* 59: 35-43, 2008.
23. Goulder PJ, Watkins DI. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol* 8: 619-630, 2008.

24. Gravitt PE, Hildesheim A, Herrero R, Schiffman M, Sherman ME, Bratti MC, Rodriguez AC, Morera LA, Cardenas F, Bowman FP, Shah KV, Crowley-Nowick PA. Correlates of IL-10 and IL-12 concentrations in cervical secretions. *J Clin Immunol* 23: 175-183, 2003.
25. Hladik F, McElrath MJ. Setting the stage: host invasion by HIV. *Nat Rev Immunol* 8: 447-457, 2008.
26. Iqbal SM, Ball TB, Kimani J, Kiama P, Thottingal P, Embree JE, Fowke KR, Plummer FA. Elevated T cell counts and RANTES expression in the genital mucosa of HIV-1-resistant Kenyan commercial sex workers. *J Infect Dis* 192: 728-738, 2005.
27. Israel EJ, Taylor S, Wu Z, Mizoguchi E, Blumberg RS, Bhan A, Simister NE. Expression of the neonatal Fc receptor, FcRn, on human intestinal epithelial cells. *Immunology* 92: 69-74, 1997.
28. Jeremias J, Mockel S, Witkin SS. Human semen induces interleukin 10 and 70 kDa heat shock protein gene transcription and inhibits interferon-gamma messenger RNA production in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Hum Reprod* 4: 1084-1088, 1998.
29. Johansen FE, Bækkevold ES, Carlsen HS, Farstad IN, Soler D, Brandtzaeg P. Regional induction of adhesion molecules and chemokine receptors explains disparate homing of human B cells to systemic and mucosal effector sites: dispersion from tonsils. *Blood* 106: 593-600, 2005.
30. Johansson EL, Rudin A, Wassen L, Holmgren J. Distribution of lymphocytes and adhesion molecules in human cervix and vagina. *Immunology* 96: 272-277, 1999.
31. Johansson M, Lycke NY. Immunology of the human genital tract. *Curr Opin Infect Dis* 16: 43-49, 2003.
32. John M, Keller MJ, Fam EH, Cheshenko N, Hogarty K, Kasowitz A, Wallenstein S, Carlucci MJ, Tuyama AC, Lu W, Klotman ME, Lehrer RI, Herold BC. Cervicovaginal secretions contribute to innate resistance to herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 192: 1731-1740, 2005.
33. Kelly KA. Cellular immunity and Chlamydia genital infection: induction, recruitment, and effector mechanisms. *Int Rev Immunol* 22: 3-41, 2003.
34. Kutteh WH, Prince SJ, Hammond KR, Kutteh CC, Mestecky J. Variations in immunoglobulins and IgA subclasses of human uterine cervical secretions around the time of ovulation. *Clin Exp Immunol* 104: 538-542, 1996.
35. Leth-Larsen R, Floridon C, Nielsen O, Holmskov U. Surfactant protein D in the female genital tract. *Mol Hum Reprod* 10: 149-154, 2004.
36. Loomis WP, Starnbach MN. T cell responses to Chlamydia trachomatis. *Curr Opin Microbiol* 5: 87-91, 2002.
37. Martin R, Soberon N, Vazquez F, Suarez JE. Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 26: 160-167, 2008.
38. MasCasullo V, Fam E, Keller MJ, Herold BC. Role of mucosal immunity in preventing genital herpes infection. *Viral Immunol* 18: 595-606, 2005.
39. Mestecky J. Humoral immune responses to the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) in the genital tract compared to other mucosal sites. *J Reprod Immunol* 73: 86-97, 2007.
40. Mestecky J, Fultz PN. Mucosal immune system of the human genital tract. *J Infect Dis* 179 Suppl 3: S470-474, 1999.
41. Mestecky J, Russell MW. Induction of mucosal immune responses in the human genital tract. *FEMS Immunol Med Microbiol* 27: 351-355, 2000.
42. Miranda AE, Gadelha AM, Szwarcwald CL. Behavior patterns related to sexual practices and drug use among female adolescents in Vitoria, Espirito Santo, Brazil, 2002. *Cad Saude Publica* 21: 207-216, 2005.
43. Mount KL, Townsend CA, Bauer ME. Haemophilus ducreyi is resistant to human antimicrobial peptides. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3391-3393, 2007.
44. Ness RB, Smith KJ, Chang CC, Schisterman EF, Bass DC. Prediction of pelvic inflammatory disease among young, single, sexually active women. *Sex Transm Dis* 33: 137-142, 2006.
45. O'Neil DA, Porter EM, Elewaut D, Anderson GM, Eckmann L, Ganz T, Kagnoff MF. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol* 163: 6718-6724, 1999.

46. Pellis V, De Seta F, Crovella S, Bossi F, Bulla R, Guaschino S, Radillo O, Garred P, Tedesco F. Mannose binding lectin and C3 act as recognition molecules for infectious agents in the vagina. *Clin Exp Immunol* 139: 120-126, 2005.
47. Pioli PA, Amiel E, Schaefer TM, Connolly JE, Wira CR, Guyre PM. Differential expression of Toll-like receptors 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract. *Infect Immun* 72: 5799-5806, 2004.
48. Pudney J, Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. *Biol Reprod* 73: 1253-1263, 2005.
49. Quayle AJ. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *J Reprod Immunol* 57: 61-79, 2002.
50. Russell MW, Mestecky J. Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes Infect* 4: 667-677, 2002.
51. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370: 890-907, 2007.
52. Shrier LA, Bowman FP, Lin M, Crowley-Nowick PA. Mucosal immunity of the adolescent female genital tract. *J Adolesc Health* 32: 183-186, 2003.
53. Spiekermann GM, Finn PW, Ward ES, Dumont J, Dickinson BL, Blumberg RS, Lencer WI. Receptor-mediated immunoglobulin G transport across mucosal barriers in adult life: functional expression of FcRn in the mammalian lung. *J Exp Med* 196: 303-310, 2002.
54. Sturm-Ramirez K, Gaye-Diallo A, Eisen G, Mboup S, Kanki PJ. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in bacterial vaginosis may increase susceptibility to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 182: 467-473, 2000.
55. Tyrer PC, Ruth Foxwell A, Kyd JM, Otczyk DC, Cripps AW. Receptor mediated targeting of M-cells. *Vaccine* 25: 3204-3209, 2007.
56. Wallace PK, Yeaman GR, Johnson K, Collins JE, Guyre PM, Wira CR. MHC class II expression and antigen presentation by human endometrial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 76: 203-211, 2001.
57. Wassen L, Schon K, Holmgren J, Jertborn M, Lycke N. Local intravaginal vaccination of the female genital tract. *Scand J Immunol* 44: 408-414, 1996.
58. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, Pioli PA, Shen L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev* 206: 306-335, 2005.
59. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21: 347-354, 2007.
60. Woof JM, Mestecky J. Mucosal immunoglobulins. *Immunol Rev* 206: 64-82, 2005.
61. Yoshida M, Claypool SM, Wagner JS, Mizoguchi E, Mizoguchi A, Roopenian DC, Lencer WI, Blumberg RS. Human neonatal Fc receptor mediates transport of IgG into luminal secretions for delivery of antigens to mucosal dendritic cells. *Immunity* 20: 769-783, 2004.
62. Yoshida M, Kobayashi K, Kuo TT, Bry L, Glickman JN, Claypool SM, Kaser A, Nagaishi T, Higgins DE, Mizoguchi E, Wakatsuki Y, Roopenian DC, Mizoguchi A, Lencer WI, Blumberg RS. Neonatal Fc receptor for IgG regulates mucosal immune responses to luminal bacteria. *J Clin Invest* 116: 2142-2151, 2006.
63. Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J Immunol* 168: 554-561, 2002.
64. Zariffard MR, Novak RM, Lurain N, Sha BE, Graham P, Spear GT. Induction of tumor necrosis factor- alpha secretion and toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression by genital mucosal fluids from women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 191: 1913-1921, 2005.

PRÓXIMOS EVENTOS

NA ÁREA DE PATOLOGIA TROPICAL

E SAÚDE PÚBLICA

VII Congresso da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Goiânia, GO, 7 a 10 de setembro de 2008. Informações: www.dst2008.com.br

International Health and Tropical Medicine 08, the Annual meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Brighton, United Kingdom, 17th to 19th September, 2008. Information: www.rstmh.ukevents.org

24^a Reunião de Pesquisa Aplicada em doença de Chagas e 12^a Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses, Uberaba, 23 a 25 de outubro de 2008. Informações em: chagasleish2008@cpqrr.fiocruz.br e www.cpqrr.fiocruz.br/chagasleish2008

9th International Meeting on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases (MEEGID IX), Irvine, California, USA, 30th October to 1st November, 2008. Information: www.ird.fr or www.uci.edu

VIII Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias, Rosario, Argentina, 2 al 5 de noviembre, 2008. Informaciones: congreso_sap08@ibr.gov.ar

I Workshop de inovação tecnológica em saúde da Fiocruz/Pernambuco, Recife, PE, 11 a 12 de novembro, 2008. Informações: factos@factos.com.br

57th Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, New Orleans, USA, 7 to 11 December, 2008. Information: www.astmh.org/meetings

45°. Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Recife, PE, 8 a 12 de março de 2009. Informações: www.medtrop2009.com.br

VI Fórum Internacional de Sepse, São Paulo, SP, 15 a 16 de maio de 2009. Informações: forumseps@planetevents.com.br

XXI Congresso Brasileiro de Parasitologia e II Encontro de Parasitologia do Mercosul, Foz do Iguaçu, PR, 26 a 30 de outubro de 2009. Informações: www.cbparasito2009.com.br