

LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORAIS
EM SAÚDE

ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Raquel Martins Macedo

ALOIMUNIDADE E ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE.

Rio de Janeiro

2014

Raquel Martins Macedo

ALOIMUNIDADE E ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Flávia Coelho Ribeiro

Rio de Janeiro

2014

Dedico este trabalho
Ao meu Senhor, Jesus Cristo;
E a minha mãe, Luciane Martins Macedo.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por ter possibilitado todas as oportunidades que eu tive na minha vida, por me dar forças quando eu precisei, por me dar sabedoria e abençoar todo o meu caminho e o trabalho das minhas mãos.

A minha mãe, Luciane e meu pai, Roque por sempre darem o melhor que podem para investir no meu futuro. Por me criarem da forma correta, e formarem o meu caráter segundo os seus princípios, me dando atenção e suporte.

A minha irmã, Isabelli que apesar de ser chata, como toda irmã mais nova, sempre se importou comigo.

Aos meus tios, tias, primos e primas pelo apoio moral, boas palavras e por estarem sempre na torcida por mim.

Aos meus amigos da FJU, principalmente, Obr. Gabriela, Daniel, Gabriel e Danilo por todo o apoio que sempre me deram e por me ouvirem falar incessantemente do meu tema.

Aos meus amigos da EPSJV, por fazer suportável meus três anos nessa escola.

Aos meus professores, que me ensinaram mais do que disciplinas em sala de aula, me ensinaram a pensar, viver e agir.

Aos funcionários da EPSJV (bandejão, segurança, bombeiro, recepcionista, apoio, etc.) pelo bom acolhimento e por se mostrarem nossos amigos.

A minha orientadora, Flávia Coelho, por ter paciência comigo e com meus atrasos, por sempre estar disponível e interessada para tirar minhas dúvidas e por ser, além de orientadora, minha amiga.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

*“Feliz o homem que acha sabedoria,
E o homem que adquire conhecimento.
(Provérbios 3.13)*

RESUMO

A imunologia na reprodução começou a ser estudada porque se pôde traçar uma analogia entre o feto e um transplante, pois assim como um transplante, o feto poderia ser rejeitado. Pesquisas nessa área revelaram o incessante trabalho das células do sistema imunológico para viabilizar o processo gestacional. Quando há um descompasso imunológico, pode vir a ocorrer casos de Abortos Espontâneos Recorrentes (AER). É considerado como AER quadros de três ou mais abortos espontâneos sucessivos ou quando se observa dois abortos em mulheres com idade superior a 35 anos. Em aproximadamente metade dos casos a etiologia é desconhecida, porém, sabe-se que ele está associado a vários fatores. Este trabalho teve o objetivo de compreender o fator aloimune como causa de Aborto Espontâneo Recorrente. A metodologia fundamentou-se em levantamentos bibliográficos sobre o tema no período de 1997-2013. A partir dessa pesquisa, observou-se que a Imunologia tem um papel crucial na gestação, mas que esse tema ainda é um ramo relativamente novo que não foi totalmente elucidado, especialmente em relação aos mecanismos de atuação do tratamento.

Palavras Chave: Aborto Espontâneo Recorrente, Aloimunidade, HLA-G.

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. INTRODUÇÃO | 9 |
| 1.1. JUSTIFICATIVA | 1Error! Bookmark not defined. |
| 1.2. OBJETIVOS | 1Error! Bookmark not defined. |
| 1.2.1. Objetivo Geral..... | 1Error! Bookmark not defined. |
| 1.2.2. Objetivos Específicos | 1Error! Bookmark not defined. |
| 1.3. METODOLOGIA | 1Error! Bookmark not defined. |
| 2. IMUNOLOGIA NA REPRODUÇÃO | 1Error! Bookmark not defined. |
| 2.1. FECUNDAÇÃO | 1Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.1. Clivagem do Zigoto..... | 14 |
| 2.2. NIDAÇÃO..... | 15 |
| 2.3. PÓS NIDAÇÃO..... | 16 |
| 2.4. CÉLULAS NATURAL KILLER PERIFÉRICAS E UTERINAS | 19 |
| 2.5. ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO NÃO CLÁSSICO HLA-G..... | 20 |
| 3. ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE E ALOIMUNIDADE | 22 |
| 3.1. ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE..... | 22 |
| 3.1.1. Fatores Anatômicos | 22 |
| 3.1.2. Fatores Hormonais | 23 |
| 3.1.3. Fatores Genéticos | 23 |
| 3.1.4. Fatores infecciosos | 23 |
| 3.1.5. Trombofilia | 23 |
| 3.1.6. Fatores Imunológicos | 24 |
| 3.2. ALOIMUNIDADE | 24 |
| 4. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PARA AER DE CAUSA ALOIMUNE | 26 |
| 4.1. DIAGNÓSTICO | 26 |
| 4.2. TRATAMENTO..... | 26 |
| 5. CONCLUSÃO | 28 |
| 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |

1. INTRODUÇÃO

A gestação é o estado fisiológico em que a mulher traz em si um outro ser em formação (SILVEIRA, 2012). Há vários fatores que influem diretamente no sucesso deste processo. Um destes é a Imunologia.

A imunologia na reprodução começou a ser estudada porque se pôde traçar a seguinte analogia entre o feto e um transplante: assim como um transplante, o feto poderia ser rejeitado, pois este apresenta antígenos de origem paterna, que o fariam ser reconhecido como não-próprio pelas células de defesa do organismo da mãe. As pesquisas nessa área revelaram que o sistema imunológico materno, desde o início da gravidez e com o auxílio das células Natural Killer (NK), Linfócitos T e B desencadeia uma resposta imunológica, tanto celular quanto humoral, responsável por produzir imunorreguladores, os quais têm papel crucial no futuro da gestação (SILVA, 2008).

A resposta imune materna é estimulada desde o momento em que os espermatozoides entram em contato com a mucosa vaginal. Neste momento, os linfócitos que se encontram localizados na superfície da mucosa se comunicam com os presentes no espaço subepitelial. Desta forma, a ativação dos linfócitos ocorre por meio da apresentação de antígenos pelos macrófagos presentes no endométrio, endocérvix, células de Langerhans, na vagina e ectocérvix. Contudo, apesar de os espermatozoides serem reconhecidos como “não-próprio” pelo sistema imune materno, a resposta desencadeada a eles é muito pequena devido à atuação de fatores como substâncias com ação supressora contidas no ejaculado (SOUZA et al., 1997; SILVA, 2008).

Quando o processo de nidação se inicia, citocinas expressas pelo endométrio materno mediam a interação entre este e o blastocisto. Pode-se destacar três citocinas importantes neste processo: a interleucina 1 (IL-1), o fator estimulador de colônias (CFS-1) e o fator inibidor de leucemia (LIF) (SOUZA et al., 1997).

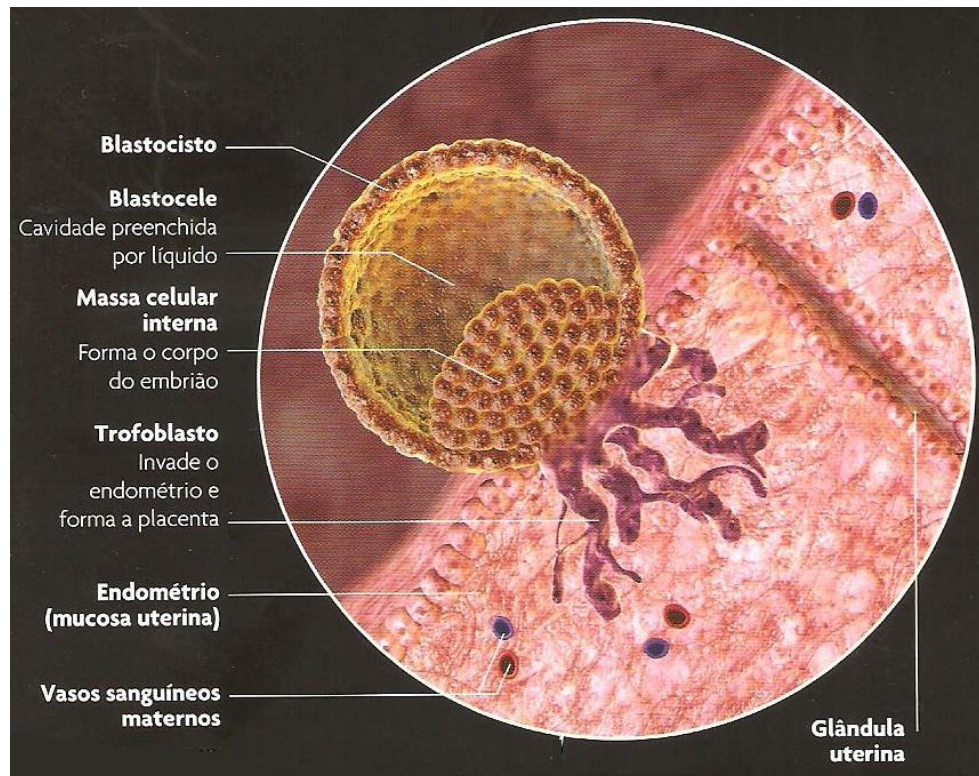


Figura 1: Implantação do blastocisto ao endométrio (nidação). Fonte: O livro do corpo humano; Editora: Ciranda Cultural; Ano: 2007.

Após a nidação, as células maternas e fetais localizam-se dentro da decídua, um tecido materno que exerce diversas funções biológicas nutritivas, estruturais e imunológicas. A interação entre estas células não desencadeia efeitos prejudiciais. Essa relação de coexistência é possível devido a fatores como a ausência HLA clássicos expressos na superfície do trofoblasto; presença de HLA-C, HLA-G e antígeno de reação cruzada entre linfócitos e trofoblasto (TLX) no trofoblasto; a síntese de anticorpos bloqueadores; a produção de fatores locais supressores, como a prostaglandina E_2 (PGE_2), o fator de crescimento transformador $\beta 2$ ($TGF\beta 2$), a progesterona ($P4$), a substância TJ6; maior prevalência de resposta supressiva Th2 (SOUZA et al., 1997; SILVA, 2008).

Como pôde-se observar, o sistema imunológico na reprodução é bastante complexo e de extrema importância para o sucesso da gravidez. Porém, por ser importante que todos os mecanismos estejam funcionando corretamente e em sintonia, problemas como abortos espontâneos recorrentes vêm sendo notados devido ao descompasso das atividades imunológicas.

O termo “aborto”, de acordo com o dicionário Aurélio, significa uma “expulsão espontânea ou provocada do produto da concepção antes do momento em que ele se torna viável.” O aborto espontâneo é responsável por 10% a 15% das complicações gestacionais, levando-se em consideração as gestações clinicamente detectadas (CAETANO et al., 2006).

É considerado como Aborto Espontâneo Recorrente (AER) quadros de três ou mais abortos espontâneos sucessivos ou quando se observa dois abortos em mulheres com idade superior a 35 anos. Nestes casos, a mulher não chega a completar vinte semanas de gestação e, o risco de abortar uma nova gestação aumenta de forma gradativa quando as perdas se repetem (BARINI et al., 2000).

A ciência vem, desde a Antiguidade, buscando compreender a etiologia deste fenômeno, porém, em aproximadamente metade dos casos de aborto espontâneo recorrente, a etiologia continua desconhecida. Sabe-se que ele está associado a fatores como genéticos, infecciosos, anatômicos, endócrinos e imunológicos. Este trabalho terá enfoque no fator imunológico, mais especificamente, fator aloimune, que se estima ser a causa de 40% a 60% dos AER de causa desconhecida (BARINI et al., 2000).

O termo Aloimunidade refere-se a diferenças imunológicas entre indivíduos da mesma espécie. Em uma gestação normal, o reconhecimento do conceito como enxerto semi-alogênico estimula o sistema imunológico materno a desenvolver uma resposta imunossupressora que viabiliza o sucesso gestacional (GONÇALVEZ, 2008). A histocompatibilidade materno-fetal pode impedir que a mãe desenvolva tais respostas indispensáveis para a sobrevivência do feto geneticamente estranho (CAETANO et al., 2006). Levando, nestes casos, a quadros de abortamentos espontâneos.

Foi observado que, em mulheres que sofrem de AER há diminuição do número de células supressoras na decídua e aumento da atividade das células Natural Killer. Quando tal fenômeno ocorre, essas células acabam por agredir o feto. Este é o fato responsável pelo aumento da incidência de abortos precoces e, como consequência, pior prognóstico gestacional (CAETANO et al., 2006).

A terapia proposta para esse problema consiste na imunização da mulher com linfócitos de origem paterna ou do doador, injetados por via intradérmica em intervalos regulares de tempo, com o intuito de suprimir a atividade das células Natural Killer.

(CAETANO et al., 2006). Vale ressaltar que o sítio de ligação e o mecanismo de atuação desses linfócitos ainda não foram elucidados (GONÇALVES, 2008).

1.1. JUSTIFICATIVA

O aborto é um fenômeno que traz muitos problemas para a mulher e outras pessoas em seu redor. Quando este ocorre de forma repetida, o sofrimento destas pessoas se torna ainda maior. O AER ocorre em 1% a 2% de mulheres em idade reprodutiva e em 10% a 15% gestações clinicamente detectadas. Suas causas variam desde fatores genéticos, infecciosos, anatômicos, endócrinos e imunológicos (CAETANO et al., 2006).

O aborto por causas imunológicas ainda é um assunto pouco difundido socialmente e, muitas pessoas sequer ouviram falar da importância que o sistema imunológico tem em uma gestação. Assim, este estudo visa contribuir para o entendimento do AER causado pela aloimunidade.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Objetivo Geral:

- Compreender o fator aloimune como causa de Aborto Espontâneo Recorrente.

1.2.2. Objetivos Específicos

- Estudar a importância da imunologia na gestação;
- Estudar o que é Aborto Espontâneo Recorrente (AER) focando sua causa aloimune.
- Estudar o tratamento imunológico e seus possíveis efeitos.

1.3. METODOLOGIA

A metodologia desta monografia fundamentou-se em levantamentos bibliográficos sobre o tema proposto, isto é, sobre o fator aloimune como causa de Aborto Espontâneo Recorrente. Para tal, foram realizadas pesquisas em dissertações, teses, revisões e artigos científicos publicados em revistas indexadas no período de 1997-2013.

Portanto, com a escolha dessa metodologia pretendeu-se desenvolver conhecimentos que permitam descrever e compreender o mecanismo pelo qual o fator aloimune atua como causa de Aborto Espontâneo Recorrente.

2. IMUNOLOGIA NA REPRODUÇÃO

O papel da imunologia na reprodução começou a ser estudado por volta da década de 1950, a partir de estudos na área da imunologia dos transplantes. Com base nesses estudos, foi possível comparar o feto a um enxerto semi-alogênico, pois, por conter antígenos de origem paterna, o conceito poderia ser reconhecido como não próprio e rejeitado pelo sistema imunológico materno (SILVA, 2008).

Segundo Silva (2008), esse entendimento fez surgir uma incógnita no meio científico, uma vez que, se o embrião apresenta antígenos de origem paterna, por que ele não é rejeitado pelo organismo materno? Como tentativa de responder a esse enigma, primeiramente, levantaram-se quatro hipóteses, transcritas abaixo:

1. Feto, sendo imunologicamente neutro;
2. Útero, como local imunologicamente privilegiado;
3. Placenta, como uma barreira neutra que separa a mãe do feto;
4. Estado de imunossupressão fisiológica da gestante. (SILVA, 2008)

Esses acontecimentos precederam o crescimento do campo da imunologia na reprodução, principalmente devido aos avanços das técnicas laboratoriais (SILVA, 2008). Porém, as hipóteses descritas anteriormente foram contestadas quando se comprovou que para haver o sucesso gestacional mecanismos e fatores imunológicos maternos e fetais desencadeiam uma dinâmica interação (DAHER et al., 2009).

2.1. FECUNDAÇÃO

A fecundação ocorre na tuba uterina. Ela é uma complexa sequência de elementos moleculares que começa com o contato do espermatozóide com um ovócito e termina na metáfase da primeira divisão meiótica do zigoto (MOORE, 2008).

Antes de ocorrer a fecundação, há o desencadeamento de uma resposta imunológica pelo organismo da mãe. No momento em que os espermatozoides entram em contato com a mucosa vaginal, os linfócitos T presentes na superfície da mucosa se comunicam com os presentes no espaço subepitelial, visto que esses linfócitos migram através do sistema linfático. Desta forma, os linfócitos podem ser ativados por antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) em um sítio mucoso e serem transportados para outros sítios através da circulação linfática (SOUZA et al., 1997).

O esperado seria que houvesse uma reação imunológica contra esses espermatozoides, que são antígenicamente “estranhos”, porém, pode-se observar uma pequena resposta local. Alguns fatores podem contribuir para este fato, pode-se citar como um destes a presença de substâncias com ação supressoras contidas no ejaculado (SOUZA et al., 1997).

2.1.1. Clivagem do Zigoto

A clivagem inicia-se cerca de 30 horas após a fecundação e consiste em repetidas mitoses do zigoto, o que leva ao rápido aumento do número de células. Essas células embrionárias, denominadas blastômeros, a cada divisão se tornam menor (MOORE, 2008).

É válido ressaltar que na fase de clivagem, quando se alcança o estágio de mórula, a massa celular interna é envolvida por células achatadas. Essas células formam o trofoblasto, o qual secreta uma proteína imunossupressora denominada **Fator Inicial de Gravidez (EPF)**. O EPF é detectado no soro materno dentro de 24 a 48 horas após a fecundação e forma a base do exame de gravidez durante os dez primeiros dias de desenvolvimento (MOORE, 2008).

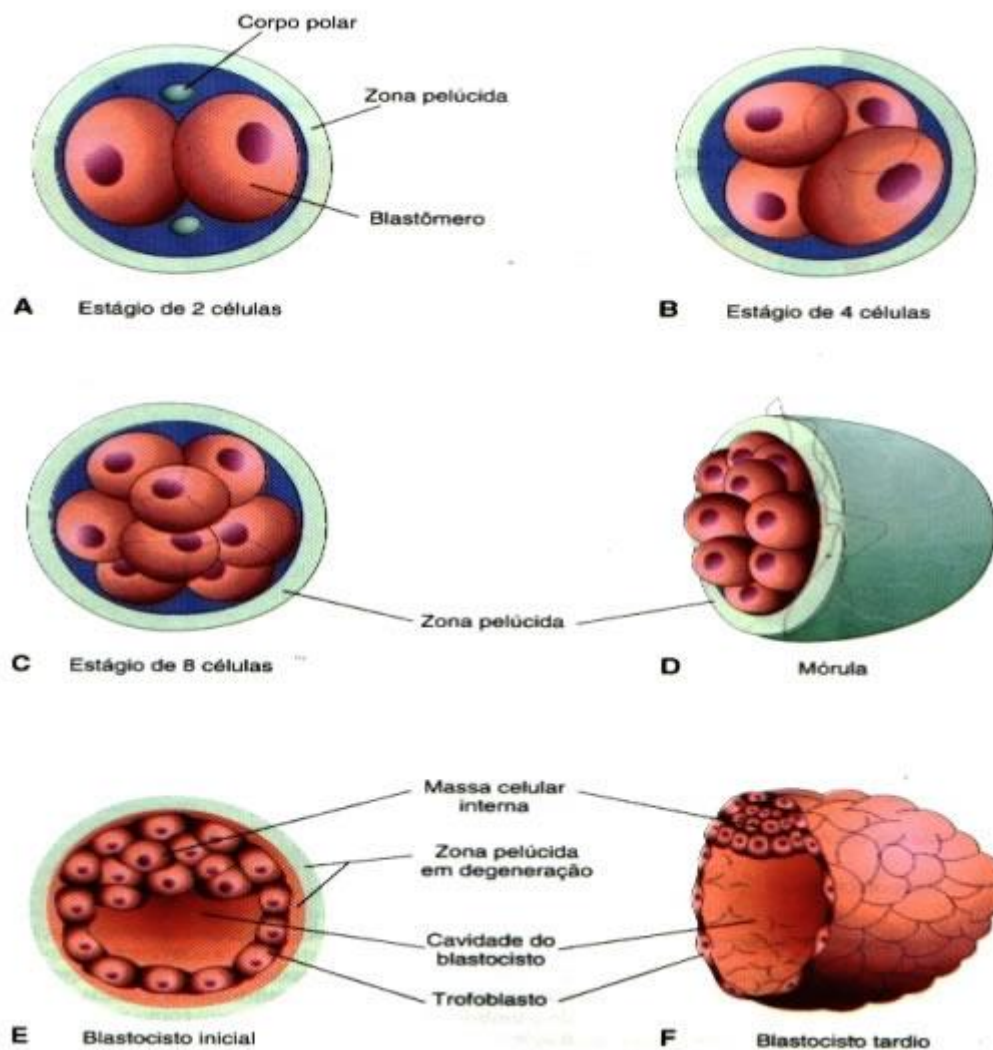


FIGURA 2: Clivagem do zigoto e formação do blastocisto. Fonte: MOORE, 2008.

2.2. NIDAÇÃO

A nidação começa por cerca de seis a sete dias após a fertilização. Nesse momento, ocorre a justaposição, adesão e implantação do trofoblasto ao epitélio uterino, à decídua materna e às artérias espiraladas. Para que haja sucesso nessa fase, é preciso haver uma comunicação apropriada entre o blastocisto e o endométrio e que o útero esteja preparado adequadamente, pela ação de hormônios – principalmente a **progesterona** (SOUZA et al., 1997).

A interação entre o blastocisto e o endométrio está, pelo menos em parte, sob o controle de mediadores imunológicos como as citocinas e ambos apresentam receptores e são capazes de produzir tais moléculas sinalizadoras. A expressão endometrial de pelo menos três citocinas – **Fator Estimulador de Colônias (CSF-1)**, **Fator Inibidor de Leucemia (LIF)** e

Interleucina 1 (IL-1) – parece ser de vital importância para a implantação (SOUZA et al., 1997).

| Citocina | Função |
|--|--|
| Fator Estimulador de Colônias (CSF-1) | Glicoproteína. Estimula a proliferação e diferenciação de células mononucleares. Pode ser encontrada no epitélio uterino e no embrião. Possui função regulada pela ação sinérgica do Estradiol e da Progesterona. |
| Fator Inibidor de Leucemia (LIF) | Polipeptídeo. Regula, <i>in vitro</i> , a proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas, embrionárias, neurais, osteoblásticas e da linhagem endotelial. |
| Interleucina 1 (IL-1) | É uma família de peptídeos que compreende as formas alfa (IL-1 α) e beta (IL-1 β) e um inibidor, o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra). É encontrada nos macrófagos e nas células endoteliais do endométrio humano, pode ser secretada também pelo oócito e pelo embrião no período de periimplantação e é também uma eficiente indutora de LIF. |

TABELA 1: Citocinas importantes para a nidação e suas funções. Fonte: SILVA et al., 1997.

2.3.PÓS NIDAÇÃO

Após a nidação, as células maternas e fetais encontram-se lado a lado dentro da decídua materna, cuja função será descrita posteriormente. Essa interação não é prejudicial nem para o embrião, nem para a mãe. Tal coexistência é possibilitada devido a alguns fatores, como por exemplo:

- A ausência, na superfície do trofoblasto, de antígenos principais de histocompatibilidade (HLA) clássicos.
- A existência de outros antígenos no trofoblasto, como o HLA-G e o antígeno de reação cruzada entre linfócitos e trofoblasto (TLX).
- A produção de anticorpos bloqueadores, como os anticorpos anti-HLA, antiidiotípicos e outros;

- A síntese de fatores locais supressores, como a prostaglandina E_2 (PGE_2), o fator de crescimento transformador β_2 ($TGF\beta_2$), a progesterona (P_4), a substância TJ6 e outros;
- Prevalência do padrão de resposta Th2 frente a Th1 (SOUZA et al., 1997).

Apesar do complexo mecanismo explicitado até o momento, a gestação é um fenômeno que envolve outros fatores imunológicos. Tais fatores englobam estruturas como o trofoblasto, a placenta e seus componentes celulares, subpopulações de células do sistema imunológico e moléculas produzidas que têm seus níveis elevados especialmente para viabilizar o processo gestacional.

Trofoblasto

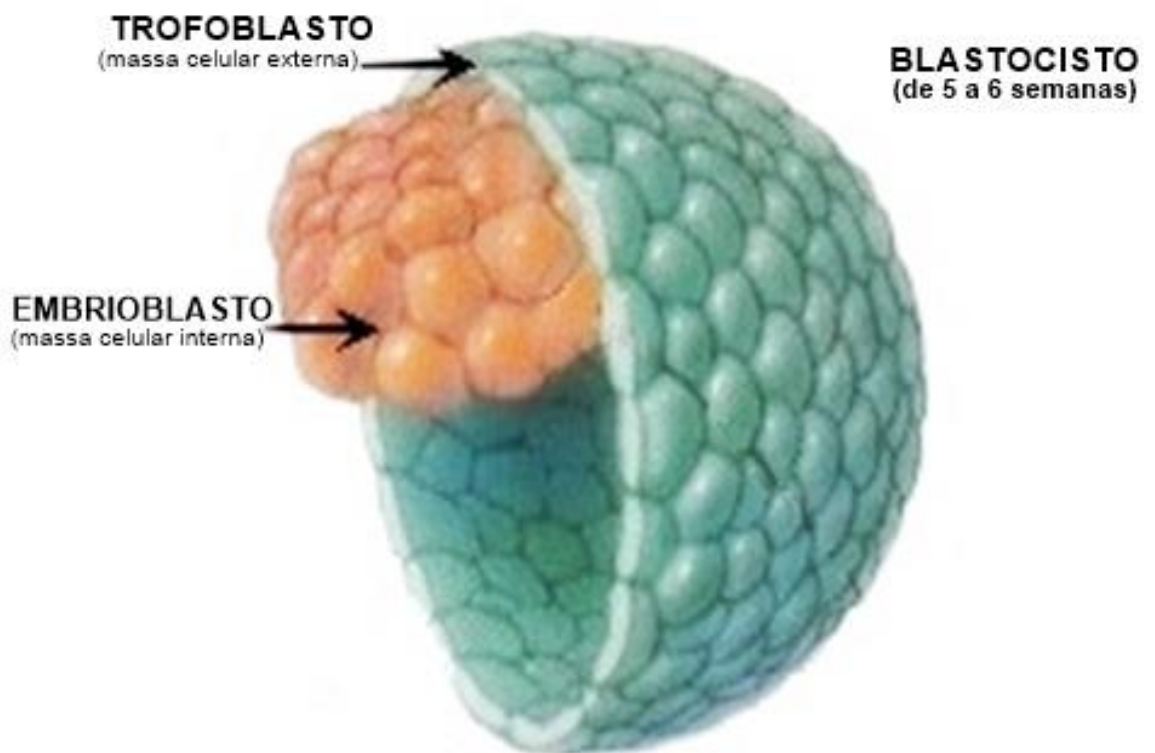


FIGURA 2: Blastocisto dividido em embrioblasto e trofoblasto. Editada. Fonte: www.guia.heu.nom.br/folhetos_blastodermicos.htm

O trofoblasto é a camada externa de células do blastocisto e contribui para a formação da placenta. Segundo Silva, 2008, essa camada possui funções imunológicas importantes, como:

- Expressa moléculas de HLA-G e outros antígenos de MHC classe I, conferindo um meio de imunossupressão para a não rejeição fetal;
- Forma uma barreira física para a maioria dos efetores imunológicos, exceto para as Imunoglobulinas G (IgG);
- Sinaliza e recruta a migração de vários linfócitos para a decídua, o que resulta em várias funções de suporte e crescimento. Isso porque libera fatores de supressão que diminuem a atividade citotóxica dos linfócitos;
- Produz hormônios esteroides, proteicos e uma variedade de proteínas com ação apoptótica, anti-inflamatória e imunossupressora que regulam a expressão gênica das células trofoblásticas e uterinas;
- Induz a produção no organismo materno de anticorpos capazes de dirigir a atividade imunológica materna contra aloantígenos paternos (SILVA, 2008).

Placenta

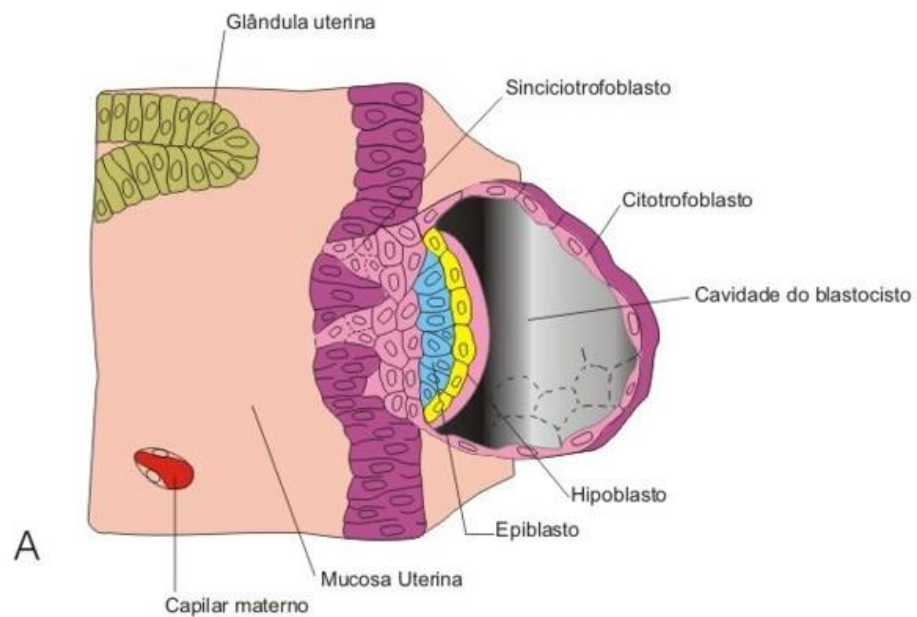


IMAGEM 3: Placenta e seus componentes celulares. Fonte: <http://felipebatistela.wordpress.com/1609-teorica-segunda-semana-do-desenvolvimento-embrionario/>

Para que se tenha um entendimento correto de gestação é necessário que fiquem elucidados as estruturas da placenta e seus componentes celulares.

As **vilosidades coriônicas** são estruturas placentárias que, na camada externa têm o sincitiotrofoblasto e na interna, o citotrofoblasto e vasos fetais. A troca de nutrientes entre mãe e feto ocorre por intermédio destas vilosidades.

O **sincitiotrofoblasto** é a membrana que está diretamente exposta ao sangue materno e seus efetores imunológicos. Ele é responsável pela camuflagem do feto, que se dá através da ligação dos antígenos presentes em sua superfície aos anticorpos maternos.

O **citotrofoblasto** ancora a placenta à decídua e são porções terminais das vilosidades coriônicas. Ele é o responsável por secretar o HLA de classe I não clássico – HLA-G.

A **decídua** é um tecido materno que exerce funções biológicas, nutritivas, estruturais e imunológicas. Ela é um local de migração, desenvolvimento e formação de grupos e subgrupos de Linfócitos e células Natural Killer (NK) (SILVA, 2008). Essa população é composta principalmente pelas NK uterinas (NKu), seguidas pelos Linfócitos T e Macrófagos. Estas células se aglomeram no sítio de implantação em grande número e densidade, influenciando no direcionamento da resposta imunológica materna.

2.4.CÉLULAS NATURAL KILLER PERIFÉRICAS E UTERINAS

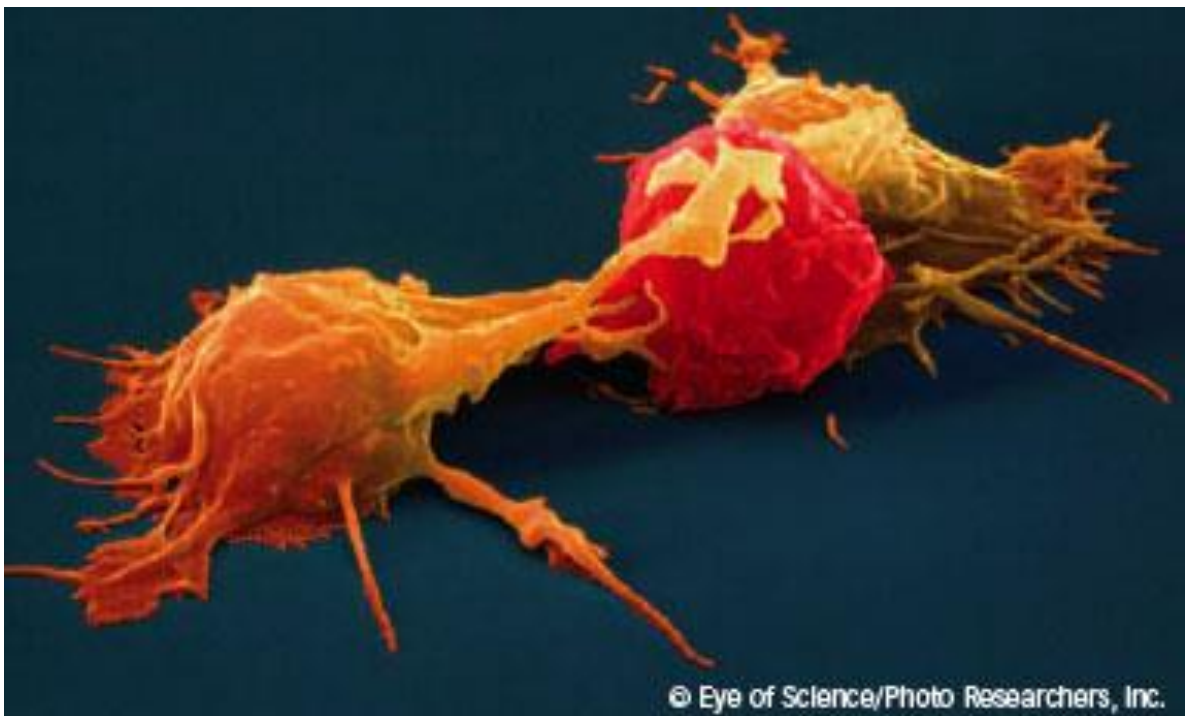


FIGURA 4: Células Natural Killer periférica, em laranja. Fonte: <http://www.infoescola.com/citologia/celulas-natural-killer/>

As células NKu, são um subgrupo das células NK. As células Natural Killer são matadoras naturais, que atuam na imunidade inata (inespecífica), principalmente contra vírus e bactérias intracelulares. Elas não possuem receptores específicos para um determinado antígeno (assim como os linfócitos B e T), em vez disso, possuem receptores codificados pelo DNA em sua configuração germinativa para diferenciar células saudáveis de células infectadas por patógenos (ABBAS et al., 2011).

Apesar da semelhança das células NK uterinas com as NK periféricas, o fenótipo das Natural Killer uterinas apresenta algumas características peculiares. Ambas as células apresentam receptores CD56 e alguns outros em comum, porém, as uterinas não demonstram a presença de outros receptores presentes nas periféricas (FETTBACK et al., 2009).

Em geral, as células periféricas apresentam principalmente o fenótipo CD56^{dim} CD16⁺, enquanto as células endometriais apresentam, principalmente o fenótipo CD56^{bright} CD16⁻. Justamente por não expressar marcadores típicos como o CD16 é que as NKu se diferem. O CD16, também denominado FcγRIIIa, é um receptor de baixa afinidade pela porção Fc da Imunoglobulina G (IgG) e é o principal responsável pela função citotóxica das células Natural Killer. O CD56 é uma molécula de adesão celular neural (NCAM) e se difere em CD56^{dim} e CD56^{bright}, tendo o primeiro atividade citotóxica e o segundo, imunorreguladora – desempenhada pela produção de diversas citocinas (FETTBACK et al., 2009).

Estudos sugeriram que as Natural Killer uterinas seriam de extrema importância para a regulação da invasão trofoblástica à decídua materna. Essa invasão é importante para a criação de um fluxo sanguíneo de baixa resistência, que promove oxigenação adequada para o desenvolvimento da unidade feto-placentária com menor influência de variações vasomotoras (FETTBACK et al., 2009).

Esse grupo de células mantém um contato íntimo com o tecido trofoblástico extraviloso e expressa receptores capazes de reconhecer antígenos de superfície das células trofoblásticas. Ao contrário das células NK periféricas, as NK uterinas apresentam baixa atividade citotóxica contra o trofoblasto. O trofoblasto extraviloso não expressa antígenos leucocitários humanos (HLA) de classe II, porém, é detectada a expressão de HLA de classe I neste, sendo reconhecidos pelas células Natural Killer uterinas. Mostrando uma interação entre NKu e trofoblasto (FETTBACK et al., 2009).

2.5. ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO NÃO CLÁSSICO HLA-G

O HLA-G é uma molécula não clássica pertencente ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I. Esta molécula tem como característica baixo polimorfismo na sua região codificadora, um padrão de distribuição tecidual limitado em condições fisiológicas e expressão por meio de isoformas solúveis e acopladas à superfície de membranas por meio de splicing alternativo. Quanto à função exercida por essa molécula, sabe-se que está envolvida indução e na manutenção da tolerância entre o sistema imunológico materno e o feto semi-alogênico ao nível da interface fetoplacentária (BRENOL et al., 2012).

O HLA-G interage com as células Natural Killer uterinas e assim, determina o grau de invasibilidade do endométrio pelo trofoblasto, o que influencia o desenvolvimento da gravidez desde o início (SILVA, 2008). Na superfície das células NK podem ser encontrados receptores inibitórios e de ativação e, durante a gestação, ocorre uma elevação do número dos receptores inibitórios nas células NK uterinas, que reconhecem o HLA-G fetal (PEIXOTO, 2006). Estudos mostraram que o domínio alfa 1 da molécula HLA-G solúvel se liga a receptores inibitórios das células NK por receptores inibitórios da morte (KIRs), inibindo a atividade e evitando que o conceito seja rejeitado (SILVA, 2008).

Todos esses fatores, associados ainda com alguns outros não descritos nesse capítulo, como a atividade de macrófagos e outras citocinas, são responsáveis pelo sucesso gestacional. Porém, o que pode ser notado é que quando há um descompasso de alguma função imunológica durante a gestação, quadros de abortamentos espontâneos de repetição podem ocorrer.

3. ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE E ALOIMUNIDADE

No capítulo anterior foi elucidada a importância que sistema imunológico tem na gestação. Nesse capítulo será explicado o que é aborto espontâneo recorrente, além de procurar entender suas possíveis causas.

3.1. ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE

É considerado como aborto espontâneo a interrupção não-intencional da gestação, antes que o feto tenha alcançado viabilidade (gestação de 20 semanas ou peso fetal de <500g) (NETTINA, 2003). O aborto espontâneo é a mais comum complicação gestacional, afetando cerca de 10% a 15% das gestações clinicamente diagnosticadas (CAETANO et al., 2006).

Quando esses abortamentos espontâneos acontecem três vezes consecutivas, ou duas vezes em mulheres com idade superior a 35 anos, é diagnosticado um quadro de Aborto Espontâneo Recorrente (AER) (BARINI et al., 2000). O AER tem incidência de 1% a 3% das em mulheres com idade reprodutiva, afetando, no Brasil cerca de 1 milhão de casais por ano e pode ser classificado como:

- Primário: paciente sem parto anterior
- Secundário: paciente com pelo menos um parto prévio.
- Precoce: abortos até 12 semanas
- Tardio: abortos entre 12 e 20 semanas (BARINI et al., 2006).

Quanto a sua etiologia, a ciência vem, desde a Antiguidade, buscando compreendê-la, porém, em aproximadamente metade dos casos de aborto espontâneo recorrente ela continua desconhecida (BARINI et al., 2000). A seguir serão apresentados os fatores etiológicos – conhecidos – responsáveis pelo surgimento de quadros de AER. Cabe ainda ressaltar que não é descartada a possibilidade de uma mulher apresentar mais de um fator e que esse fato acontece em 40% dos casais (BARINI et al., 2006).

3.1.1. Fatores Anatômicos

Representam cerca de 1 a 10% dos casos de AER. Costumam ser responsáveis pelas perdas tardias e a causa mais comum costuma ser a insuficiência istmo-cervical (IIC). Outras causas anatômicas que já foram citadas são as Malformações müllerianas¹, como útero

bicorno² e septado³, além de deformações na cavidade do endométrio por pólipos e/ou miomas submucosos. Estas deformações não estão ligadas diretamente ao AER, porém podem aumentar o risco de falhas na implantação do embrião (BARINI et al., 2006).

3.1.2. Fatores Hormonais

Representam cerca de 5% dos casos de AER. Como causa hormonal mais comum está a insuficiência do corpo lúteo com deficiência na produção de progesterona – hormônio que induz o padrão Th2 de resposta imunológica (DAHER et al., 2009) – na segunda fase do ciclo menstrual. (BARINI et al., 2006).

O hiper e hipotireoidismo causam perdas gestacionais tardias, porém não estão diretamente relacionados com o AER. Quando há presença de anticorpos anti-tireoidianos, mesmo sem alteração de função, há maior risco de AER. Uma terceira causa, muito rara, é o diabetes *mellitus* e a hiperprolactinemia, que embora não seja considerada causa de aborto é um importante fator de infertilidade (BARINI et al., 2006).

3.1.3. Fatores Genéticos

Representam 5% dos casos de AER, porém, quando contraposto com abortos eventuais, as alterações genéticas no embrião são encontradas em 50% das vezes. A alteração genética mais comumente envolvida nesses casos é a translocação balanceada em um dos parceiros. O mosaicismos sexual⁴, inversão cromossômica e cromossomo em anel são outras causas que podem ser relacionadas a abortamentos (BARINI et al., 2006).

3.1.4. Fatores Infeciosos

É questionável se infecções podem causar AER. Na literatura, infecções como clamídia, micoplasma, sífilis, ureaplasma, citomegalovírus, gonococos, listeriose e brucelose são citadas como responsáveis por abortamentos espontâneos de repetições. Os vírus da hepatite B e C, do HTLV e do HIV não são causas reconhecidas de AER (BARINI et al., 2006).

3.1.5. Trombofilia

Os fatores de trombofilia que têm importância em AER são divididos em adquirida e hereditária. Como representantes da trombofilia adquirida tem-se os anticorpos

antifosfolípides, já nos casos de trombofilia hereditária há alguns fatores associados em algumas séries ao aborto recorrente, tais como: deficiência das proteínas C e S, deficiência da antitrombina III (ATIII), as mutações fator V de Leiden, G20210A no gene da protrombina, C677T no gene da enzima metileno tetrahydrofolato redutase, e G4/G4 no gene do inibidor da ativação do plasminogênio (PAI). (BARINI et al., 2006).

3.1.6. Fatores Imunológicos

Os fatores imunológicos podem ser classificados em auto ou aloimune. O fator autoimune abrange vários anticorpos que foram, em várias situações, relacionados ao AER. Estão nessa lista os anticorpos anti-nucleares, anti-tireoglobulina, anti-microsomal e os anticorpos antifosfolípides (AAF), principalmente o anticorpo anticardiolipina (ACL)¹, o anticoagulante lúpico (AL)² e o anticorpo anti-beta 2-glicoproteína I. (β 2-GPI). Quando o AAF é detectado em níveis médios ou altos no soro em duas ocasiões, acrescido de quadros como trombose, aborto recorrente, óbito fetal ou restrição de crescimento intra-uterino severos, a chamada Síndrome Antifosfolípide (SAF) é diagnosticada. A SAF ajuda a esclarecer cerca de 5% a 10% dos casos, porém o mecanismo de ação ainda não foi elucidado por completo. (BARINI et al., 2006).

O fator Aloimune, tema deste trabalho, abrange o reconhecimento pelo sistema imunológico materno da carga HLA proveniente do parceiro, ou seja, do pai. Isso acarreta na produção de anticorpos anti-HLA paterno, mas especificamente o Anti-HLA-G. Além disso, este fator também envolve a atividade exacerbada das Células Natural Killer (NK) e o desequilíbrio do padrão de resposta inflamatória Th1/Th2, tendendo para Th1, o que não favorece o desenvolvimento embrionário. (BARINI et al., 2006).

3.2. ALOIMUNIDADE

O termo Aloimunidade é atribuído a diferenças imunológicas entre indivíduos da mesma espécie. Para uma gestação ocorrer naturalmente, é imprescindível o reconhecimento do embrião como enxerto semi-alógeno. Isso ocorre devido ao reconhecimento de antígenos leucocitários humanos (HLA) de origem paterna na superfície do trofoblasto, o que leva à produção de anticorpos bloqueadores pelo organismo materno (GONÇALVES, 2008).

Quando a mãe e o embrião/feto são semelhantes imunologicamente, dá-se o nome de histocompatibilidade materno-fetal. Esse quadro pode causar um distúrbio na interação entre a mãe e o embrião/feto, pois, por não haver o reconhecimento do conceito como enxerto semi-alogênico, o sistema imunológico materno não produz os fatores humorais e celulares (explicados no primeiro capítulo) essenciais para a viabilidade gestacional (BARINI et al., 1998).

Foi observado, em mulheres que apresentam esse quadro, uma diminuição no número de células supressoras na decídua e o respectivo aumento da atividade das células Natural Killer. Essas células acabam por agredir o embrião/feto, levando a quadros de abortamentos espontâneos.

4. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PARA ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE DE CAUSA ALOIMUNE

Como foi dito no capítulo anterior, Aloimunidade é um termo utilizado para denominar a histocompatibilidade entre a mãe e o embrião/feto. Pode-se concluir que, para haver histocompatibilidade entre a mãe e o conceito, o casal deve ser “parecido” imunologicamente. A seguir será explicada a forma de diagnóstico e o tratamento que vem sendo estudado.

4.1. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de Aloimunidade é feito pela tipagem HLA do casal, cultura mista de linfócitos com identificação de fator inibidor no soro materno e na resposta celular materna contra linfócitos do parceiro, tratados com mitomicina (CML) e pelo teste de prova cruzada (crossmatch) por microlinfocitotoxicidade (PC) (BELLELIS et al., 2009).

É considerado AER de causa Aloimune quando o exame de CML tiver resultado negativo, ou seja, a capacidade do soro da mulher de inibir a resposta autóloga aos linfócitos do parceiro for menor que 50% e/ou quando o teste de prova cruzada entre o soro destes mesmos for negativo (BELLELIS et al., 2009).

4.2. TRATAMENTO

O tratamento para tal enfermidade ainda está em estudo e consiste na imunização da mulher com linfócitos de origem do parceiro. Segundo um estudo realizado por Barini et al., (1998) preparando uma solução de linfócitos paternos para injetar por via intradérmica no antebraço materno, a fim de ser realizadas duas sessões com intervalo regular de tempo. Semanas após a segunda imunização uma nova amostra de sangue foi colhida para a realização dos testes de CML e PC, considerando-se como satisfatório o tratamento em mulheres que apresentaram CML maior que 50% e PC positivo (BARINI et al., 1998).

A partir do resultado positivo dos exames de Cultura Mista de Linfócitos e Prova Cruzada, as mulheres foram liberadas para engravidar. Elas foram orientadas para o uso de ácido fólico e progesterona a partir da segunda fase do ciclo. O ácido fólico foi mantido até a 12ª semana amenorreia e a progesterona teve sua concentração aumentada após a confirmação da gravidez e mantida até a 16ª semana de amenorreia. Foram, ainda, realizados quatro

reforços da imunização com linfócitos a partir da 6ª semana de amenorreia e com intervalos regulares de tempo (BARINI et al., 1998).

5. CONCLUSÃO

É possível concluir, a partir de todo o trabalho feito, que a Imunologia tem um papel crucial na gestação. É imprescindível atentar ao fato de que esse é um ramo relativamente novo na medicina, muitas vezes desconhecido no meio acadêmico, profissional e social e que ainda há muito que estudar, visto que muitas das vezes os dados encontrados foram confusos.

Quanto ao tratamento, é válido ressaltar que o mecanismo de atuação ainda não foi elucidado. Foi possível observar no estudo realizado que a “vacina de linfócitos paternos” apresenta eficácia contra o Aborto Espontâneo Recorrente de causa Aloimune. Porém, não é possível afirmar com total certeza, já que este trabalho é realizado com consultas bibliográficas e não experimentalmente.

Outra coisa que se pode concluir é a importância de se difundir o assunto. Acredito que existem mais casos de Aloimunidade do que os que foram relatados na estatística, porém a falta de informação leva a escassez de diagnósticos e, conseqüentemente, um grande número de casais sofrendo com abortos sem conseguir chegar ao tratamento correto. Seria importante a criação de campanhas públicas para alertar a população e também a criação de centros públicos especializados no diagnóstico e tratamento dessa enfermidade.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **IMUNOLOGIA: CELULAR E MOLECULAR**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

AURÉLIO, Dicionário. dicionariodoaurelio.com/Aborto.html. Acesso em: 27 mar. 2013 às 11h54minh.

BARINI, Ricardo; COUTO, Egle; MOTA, Marcos Matias, SANTOS, Carolina Taddeo M. Dos; LEIBER, Sofia Rocha; BATISTA, Simone Cotes. **Fatores associados ao aborto espontâneo recorrente**. Rbgo, São Paulo, v. 24, n. 4, p.217-223, 2000.

BARINI, Ricardo; COUTO, Egle; RIBEIRO, Sara T., LEIBER, Sofia R.; BATISTA, Simone C.; SILVA, João Luiz Pinto e. **Abortamento recorrente de causa imunológica: avaliação de um protocolo de investigação e tratamento**. Rbgo, São Paulo, v. 20, n. 2, p.83-89, 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbgo/v20n2/a05v20n2.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2012.

BARINI, Ricardo; SARNO, Manoel; COUTO, Egle; ZACCARIA, Renata; CAVALCANTE, Marcelo; SILVA, João Luiz Pinto e. **Revisão sobre as Diferentes Etiologias no Aborto Espontâneo Recorrente**. Femina, São Paulo, v. 34, n. 8, p.533-536, ago. 2006.

BELLELIS, Patrick; CARVALHO, Mário Henrique Burlacchini de; ZUGAIB, Marcelo. **Abortamento de causa aloimune: diagnóstico e tratamento**. Femina, São Paulo, v. 37, n. 5, p.261-266, maio 2009.

CAETANO, Marcos Roberto; COUTO, Egle; JUNIOR, Renato Passani; SIMONI, Renata Zaccaria; BARINI, Ricardo. **Gestational prognostic factors in women with recurrent spontaneous abortion**, 2006.

CAETANO, Marcos Roberto; COUTO, Egle; BARINI, Ricardo, SIMONI, Renata Zaccaria; SILVA, João Luiz Pinto e; CECATTI, José Guilherme, PEREIRA, Belmiro Gonçalves. **Fatores associados ao aborto espontâneo recorrente**. Rev. Ciênc. Méd., São Paulo, p.47-54, 2006. Disponível em: <<http://www.abortorecorrente.com.br/pdf/p06.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2012.

DAHER, Silvia; MATTAR, Rosiane. **Gestação: um fenômeno imunológico?** Rev. Bras. Alerg. Imunopatol., São Paulo, v. 32, n. 2, p.63-67, 2009. Disponível em:

<<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol322/ART%202-09%20-%20Gesta%C3%A7%C3%A3o%20um%20fen%C3%B4meno%20imunol%C3%B3gico.pdf>>
. Acesso em: 25 nov. 2012.

GONÇALVES, Sergio Pereira. **Imunologia Reprodutiva na prática clínica: uma visão crítica**. Femina, São Paulo, v. 36, n. 3, p.151-157, mar. 2008. Disponível em:
<http://www.febrasgo.org.br/arquivos/revista%20femina/FEMINA%2036-03/Femina%203_mar%C3%A7o_08Editorial151.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2013.

MICHELON, Tatiana; SILVEIRA, Janaína Gomes da; GRAUDENZ, Márcia; NEUMANN, Jorge. **IMUNOLOGIA DA GESTAÇÃO**. Revista da Amrigs, Porto Alegre, v. 50, n. 2, p.145-151, abr./jun. 2006.

MOORE, Keith L; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia básica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008

SILVA, Cristiane Maria Villar. **IMUNOLOGIA NA REPRODUÇÃO**. Ac&t Científica, Brasília, 2008. Acesso em: 25 nov. 2012.

SILVEIRA, Paulo Roberto. **Sexologia Forense**. Disponível em:
<<http://www.drpaulosilveira.med.br/visualizar.php?id=1625754>>. Acesso em: 25 nov. 2012.

SOUZA, Sulani S.; VOLTARELLI, Júlio C.; FERRIANI, Rui A.. **I. IMUNOLOGIA DA REPRODUÇÃO HUMANA**. Artigo Especial: Imunologia Clínica, São Paulo, v. 32, n. 2, p.277-288, 1997. Disponível em:
<http://www.fmrp.usp.br/revista/1997/vol30n2/imunologia_reproducao_humana.pdf>.
Acesso em: 25 nov. 2012.