

## Gestação: um fenômeno imunológico?

*Pregnancy: an immunological phenomenon?*

Silvia Daher<sup>1</sup>, Rosiane Mattar<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** A gestação apresenta relativa analogia com transplante, sendo um intrigante paradoxo do ponto de vista da Imunologia. Esta revisão procura abordar os principais aspectos imunológicos envolvidos na interação materno-fetal, destacando a participação da resposta celular. O reconhecimento destes processos fisiológicos contribui para o esclarecimento de patologias obstétricas. Um grande foco de interesse é a implicação do fator imune na etiologia do aborto espontâneo recorrente. Por sua importância prática, a identificação destas alterações e as estratégias terapêuticas propostas para estes casos têm sido objeto de investigações.

**Fonte de dados:** Para realização desta revisão foram consultadas publicações científicas internacionais. As referências bibliográficas foram selecionadas por consulta à base de dados Pubmed. Procuramos incluir dados recentes, focalizando em especial o período de 2000 a 2007.

**Síntese de dados:** É notável a evolução observada no conhecimento da fisiopatologia da gestação, porém ainda existem questões não esclarecidas. Um grande número de provas diagnósticas ainda não está disponível para uso clínico. Os exames disponíveis são pouco específicos e os tratamentos são discutíveis. Os avanços nas áreas da biologia molecular e da genética ampliaram as possibilidades das pesquisas, criando perspectivas de progresso na identificação de marcadores de risco e definição de protocolos terapêuticos para patologias obstétricas.

**Conclusão:** O sucesso gestacional envolve o desencadeamento de resposta imunológica materno-fetal com a participação de diversos mecanismos e tipos celulares. Baseado neste conhecimento tem-se investido na busca por marcadores genéticos de valor preditivo, que além de identificar a susceptibilidade a patologia obstétrica, possam contribuir para a definição de abordagens terapêuticas mais efetivas.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(2):63-67 gestação, aborto espontâneo recorrente, citocinas, resposta imunológica, abortamento auto e alo imune.*

### Abstract

**Objective:** Pregnancy is somewhat similar to a transplant and is an immunological paradox. This review discusses the main immunological aspects involved in maternal-fetal interaction, emphasizing the role of cellular response. The knowledge of these physiological mechanisms contributes to the understanding of obstetric pathologies. Much interest has been focused on immune factors because of their participation in the etiology of recurrent spontaneous abortion. Due to practical implications, investigations have mostly concentrated on the identification of these alterations and the development of possible therapeutic strategies.

**Data source:** In order to elaborate this review, international scientific papers were consulted. The bibliographic references were achieved from Pubmed database. We searched for recent data, focusing specially the period from 2000 to 2007.

**Data synthesis:** Although knowledge on pregnancy physiology has remarkably evolved in recent years, there are still many unsolved points. The available diagnostic tests are not specific, and the treatments are questionable. Recent advances in molecular biology and genetics have expanded research possibilities, created perspectives of rapid progress in the identification of risk markers and the proposal of new therapeutic protocols for obstetric pathologies.

**Conclusion:** Gestational success includes the development of maternal immune response to the fetus, counting with several mechanisms and cellular populations. Based in this knowledge, the search for genetic markers with predictive values that, besides identifies susceptibility to obstetric pathologies may contribute for the definition of more effective therapeutic strategies.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(2):63-67 pregnancy; recurrent spontaneous abortion; cytokines; immunological response, auto and alloimmune abortion*

1. Profa. Adjunta do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Responsável pelo Laboratório de Obstetrícia Fisiológica e Experimental da Universidade Federal de São Paulo.
2. Livre Docente. Profa. Associada do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo. Responsável pelo Setor de Aborto Habitual e Insuficiência Istmocervical do Setor de Pré-Natal da Universidade Federal de São Paulo.

Departamento de Obstetrícia - Universidade Federal de São Paulo

Artigo submetido em 01.04.2008, aceito em 01.04.2009.

### Introdução

A sobrevivência fetal é um grande enigma do ponto de vista imunológico. Como apresenta antígenos de origem paterna, o feto deveria ser reconhecido e rejeitado pelo organismo materno. Entretanto, o desenvolvimento adequado da gravidez contraria estes preceitos.

Para tentar explicar este paradoxo, as teorias propostas por Medawar<sup>1</sup> foram: que o útero represente um local imunologicamente privilegiado; que a placenta atue como barreira neutra entre mãe e feto; que o trofoblasto apresente baixa antigenicidade ou até mesmo que na gestação ocorra um estado de imunossupressão.

Estas hipóteses foram contestadas pela comprovação que o sucesso gestacional depende da dinâmica interação entre mecanismos e fatores imunológicos de origem materna e fetal<sup>2</sup>.

Neste contexto, um dos primeiros pontos questionados se refere à expressão dos antígenos paternos. A relativa analogia que existe entre a gestação e o transplante despertou o interesse na investigação dos antígenos (Ag) leucocitários humanos (Ag HLA).

### Resposta Humoral Materna

Antígenos HLA clássicos de classe I, A e B, e de classe II não são identificados em trofoblasto. Por sua vez, antígenos HLA-C podem ser detectados de forma transitória, em certas regiões trofoblásticas<sup>3</sup>.

A exposição materna a antígenos de origem paterna é comprovada pela identificação de anticorpos (Ac) citotóxicos anti-HLA de classe I e II em soro de múltiparas. A detecção destes anticorpos é considerada sinal de reconhecimento das diferenças antigênicas materno-fetais, uma vez que sua incidência aumenta de acordo com o número de gestações, entretanto, ainda não está esclarecido qual é o papel destes anticorpos. Acredita-se que não tenham efeito deletério, já que sua presença não foi associada a complicações obstétricas ou a alterações do desenvolvimento fetal<sup>4</sup>.

A expressão do Ag HLA não clássico HLA-G é característica da gravidez. Estudos experimentais revelam a presença de Ag HLA-G em placenta e em citotrofoblasto extraviloso, em maior intensidade no primeiro trimestre, decrescendo com o decorrer da gestação. Estes antígenos de membrana promovem a interação com diferentes tipos celulares e, conseqüentemente, determinam e coordenam muitas funções imunológicas que incluem a modulação do padrão de citocinas e fatores de crescimento produzidos, inibição da atividade lítica de células NK, a apresentação de peptídeos virais para células T e ainda, influenciam o processo de apoptose de células T ativadas. Assim, os Ag HLA-G desempenham um papel central no desencadeamento e manutenção de tolerância imunológica materno-fetal e na defesa contra infecções<sup>3,5</sup>.

Antígeno HLA-G pode ser detectado sob forma solúvel em soro, líquido amniótico, sangue de cordão e em sobrenadante de cultura de células trofoblásticas. Por sua importância na modulação da resposta materno-fetal, a identificação de Ag HLA-G solúvel é considerada um parâmetro de bom prognóstico da gestação. Por outro lado, a ausência ou expressão reduzida deste antígeno parece estar associada a intercorrências obstétricas que podem ser desde falhas de implantação, aborto espontâneo de repetição (AER) e até mesmo, pré-eclâmpsia<sup>5</sup>.

### Anticorpos anti-idiotípicos

Anticorpos anti-anti-HLA classe I, classe II e anti-anti-HLA-G podem ser identificados com maior frequência em múltiparas. Existem indicações de que favoreçam a gestação protegendo as células fetais da ação de células citotóxicas de origem materna<sup>2,5</sup>.

### Anticorpos anti-espermatozóides (AAE)

Anticorpos anti-espermatozóides (AAE) parecem determinantes nos primeiros estágios da reprodução, influenciam o desenvolvimento dos gametas e a fertilização. Em mulheres podem ser identificados em sangue, fluido de fôlculo ovariano, secreção vaginal e cervical. Em homens podem ser detectados no sêmen, plasma seminal, soro ou ligado ao espermatozóide. A presença de AAE parece estar associada à diminuição de fertilidade em ambos os sexos. Além disso, existem indicações de que estes anticorpos possam afetar a maturação do espermatozóide e a qualidade geral do sêmen<sup>2</sup>.

### Unidade materno-fetal: populações celulares

O sucesso gestacional depende da equilibrada interação entre populações celulares e mediadores presentes na unidade materno-fetal, sendo determinante a participação da decídua neste processo.

A decídua, que é a camada funcional do endométrio, exerce diversas funções biológicas nutritivas, estruturais e imunológicas, tanto quanto o próprio trofoblasto. Tal como o epitélio da medula óssea, a decídua constitui um local de migração e desenvolvimento celular. Esta população é composta fundamentalmente por células "Natural Killer" uterinas (NKu) (80%), linfócitos T (10%) e macrófagos (10%). Estas células se acumulam no sítio de implantação em grande número e densidade, influenciando o direcionamento da resposta imunológica materna<sup>6</sup>.

As células NKu diferem das de sangue periférico, são CD56bright+ CD16-, apresentam grânulos citolíticos, produzem citocinas, fatores de crescimento e angiogênese (IFN $\gamma$ , PIGF, VEGF)<sup>7,8</sup>.

Presentes no endométrio desde as fases iniciais da gestação, quando as células trofoblásticas iniciam a invasão, as células NKu parecem controlar o processo de implantação e diferenciação do trofoblasto. A par destas funções, as células NKu interagem com outras populações celulares, modulando todas as respostas imunes locais, influenciando inclusive o perfil de citocinas produzido<sup>7,8</sup>.

Uma das características mais marcantes das células NKu é a expressão de elevado número de receptores inibitórios (KIR) específicos para moléculas HLA de classe I<sup>3,8</sup>.

A interação entre as moléculas HLA-C expressas pelas células trofoblásticas e as células NKu, presentes na decídua, representa um mecanismo de proteção do trofoblasto contra os efeitos exercidos por mediadores citotóxicos liberados por células NK. De modo similar, as moléculas HLA-G atuam no sentido de proteger as células trofoblásticas contra a agressão pelo sistema imunológico materno<sup>8</sup>.

A maioria dos linfócitos T que se encontra na decídua se localiza nos grandes grupamentos de células linfóides (LCC), próximo às glândulas endometriais. O número de linfócitos T e as proporções de subpopulações de células T em sangue periférico se modificam durante a gravidez, diminuindo desde o primeiro trimestre progressivamente até o termo, voltando aos níveis normais no puerpério<sup>9</sup>.

O endométrio apresenta grande concentração de macrófagos, que é regulada por hormônios ovarianos. Os fatores de crescimento uterinos estimulados pelo estrogênio atraem os macrófagos para o endométrio, aumentando em cerca de 50% o número destas células presentes na região funcional próximo à área de implantação<sup>10</sup>.

Após a implantação os macrófagos aumentam em número e se redistribuem pela decídua, migrando para outras áreas. A quimiotaxia dos macrófagos se inicia com resposta inflamatória induzida pela invasão do epitélio uterino pelo blastocisto, pelos níveis elevados de hormônios esteróides femininos e pelo aumento das concentrações de CSF-1, GM-CSF, TNF- $\alpha$  e IL-6. Espontaneamente macrófagos útero-placentários produzem IL-1, TNF- $\alpha$  e fatores imunossupressores como a progesterona<sup>10</sup>.

### Citocinas e a gestação

Citocinas provenientes do complexo feto-placenta estão envolvidas em todas as etapas do processo de reprodução. Influenciam o desenvolvimento dos gametas, a implantação, a evolução da gestação e, finalmente, o desencadeamento e o próprio trabalho de parto<sup>2,11</sup>. Compondo uma intrincada rede, as citocinas interagem entre si exercendo múltiplos efeitos que dependendo das condições podem favorecer ou prejudicar o desenvolvimento da gestação.

No trato reprodutivo são diversas as fontes destes mediadores, incluindo células de origem materna e fetal, células do sistema imune, células epiteliais uterinas, trofoblás-

ticas e decíduas. Na tabela 1 estão relacionadas as principais citocinas envolvidas na gestação.

Estudos realizados em modelos animais foram fundamentais para o direcionamento das investigações na área de Imunologia da Reprodução. As limitações decorrentes da própria condição dificultam e até impedem a avaliação de mediadores fisiológicos da gestação em humanos.

**Tabela 1** – Principais citocinas relacionadas com a gestação – características básicas

<b>IL*-1</b>	Pró-inflamatória; apresenta múltiplos efeitos locais e sistêmicos.
<b>IL-2</b>	Fator de proliferação e diferenciação de células T, NK e B. Induz a geração e ativação de células T reguladoras.
<b>IL-4</b>	Polariza a reação para padrão Th2. Fator de proliferação de células B e Th2. Indutora de IgE.
<b>IL-6</b>	Pró e antiinflamatória. Atuação local e sistêmica. Indutora de proteínas de fase aguda.
<b>IL-10</b>	Antiinflamatória. Inibe a ativação das células apresentadoras de antígeno (APCs). Imunorreguladora.
<b>IL-12</b>	Produzida por células apresentadoras de antígenos, polariza para Th1. Indutora de IFN $\gamma$ .
<b>IL-15</b>	Monocina homóloga à IL-2. Induz proliferação de células NK, NKT e T de memória.
<b>IL-17</b>	Pró-inflamatória; induz IL-1, IL-6, TNF e quimiocinas.
<b>IL-18</b>	Monocina estruturalmente semelhante a IL-1. Indutora da produção de Interferons.
<b>LIF<sup>†</sup></b>	Fator essencial para a implantação, modulando a formação e diferenciação do blastocisto/trofoblasto.
<b>TNF<sup>‡</sup> <math>\alpha</math></b>	Pró-inflamatória; atua em conjunto com IFN $\gamma$ ; apresenta efeitos citotóxicos.
<b>TGF<sup>§</sup> <math>\beta</math></b>	Apresenta efeito inibidor sobre a resposta proliferativa dos linfócitos, impede a polarização para Th1 e Th2; induz linfócitos B a produzir IgA
<b>IFN<sup>  </sup> <math>\gamma</math></b>	Pró-inflamatória. Citocina que define padrão Th1; inibe padrão Th2. Induz ativação de macrófagos, de linfócitos B; apresentação de antígenos para os linfócitos T CD4.

\*IL = interleucina; † LIF = leukemia inhibitor factor; ‡TNF = fator de necrose tumoral;

§TGF = fator de transformador de crescimento; ||IFN = interferon

Wegmann *et al.*<sup>12</sup> apresentaram a primeira teoria para tentar explicar a participação das citocinas na gestação. De acordo com esta proposição, citocinas de perfil Th1 exercem efeito deletério, induzindo a reação inflamatória e a necrose placentária, podendo assim comprometer o desenvolvimento do feto e/ou placenta. Por outro lado, as citocinas Th2 são benéficas para a gestação, promovendo a proliferação e diferenciação de células trofoblásticas e a placentação, além disso, desempenham um papel protetor sobre a unidade feto-placentária inibindo a produção de citocinas do tipo Th1. De acordo com esta teoria, o sucesso gestacional está associado ao desenvolvimento preferencial de perfil Th2. A continuidade das investigações mostrou que esta proposição é muito restrita, e assim está sendo progressivamente reformulada<sup>13</sup>.

Neste contexto um dos aspectos principais é a inclusão de muitas outras citocinas e mediadores na rede de interação materno-fetal. Entre estes, destaca-se o LIF (leukemia inhibitor factor) fator essencial para a implantação, que participa modulando a formação e diferenciação do blastocisto/trofoblasto<sup>6, 11</sup>.

Outra questão importante refere-se à caracterização do perfil imunológico da relação materno-fetal. Diversos estudos demonstram que o padrão de citocinas é variável ao longo da gestação e que os efeitos observados dependem da concentração, da dose e do período<sup>14</sup>.

O fator de necrose tumoral (TNF) produzido no aparelho reprodutor feminino parece ser importante para a manu-

tenção e diferenciação placentária, para o desenvolvimento embrionário e para a parturição. Por outro lado, TNF- $\alpha$  pode promover trombose impedindo a irrigação necessária para o desenvolvimento fetal, podendo causar até necrose do embrião<sup>11</sup>.

Pesquisas recentes demonstram que o IFN $\gamma$ , paradigma da resposta Th1, é elemento fundamental nas etapas iniciais favorecendo a reação inflamatória que viabiliza a nidadação do blastocisto<sup>13</sup>. Em conjunto com IL-12, IL-15 e IL-18 produzidas por células NK, o IFN $\gamma$  tem ação determinante sobre a angiogênese e o processo de invasão trofoblástica<sup>15</sup>.

A ação sinérgica da IL-12 com a IL-18 é crítica para indução de resposta imune de padrão Th1, e a produção equilibrada de ambas parece essencial para a evolução da gestação. IL-18 está presente na interface materno-fetal, sendo constitutivamente expressa em decídua e corion humano. Durante a gestação sua produção aumenta, atingindo valores máximos no momento do parto<sup>16, 17</sup>.

O equilíbrio da resposta imune materna, com controle dos mecanismos inflamatórios depende de IL-10 e do fator de transformação e crescimento (TGF- $\beta$ ). Encontrado no líquido seminal, TGF- $\beta$  direciona todo processo de fecundação e implantação, sendo produzido precocemente na interface materno-fetal pelo embrião e pela decídua. Promove a adesão das células trofoblásticas à matriz extracelular, influenciando a implantação e o desenvolvimento placentário e fetal. Considera-se que TGF- $\beta$  é fundamental para indução e manutenção da imunotolerância ao conceito.<sup>18</sup>

O papel de TGF- $\beta$  é ainda mais amplo, incluindo sua atuação na indução de células T reguladoras (CD4CD25) e Th17. A subpopulação celular Th17, recentemente descrita, caracteriza-se pela produção de IL-6 e IL-17 e por sua participação na mediação da angiogênese e da inflamação<sup>19</sup>.

### Progesterona – o hormônio da gravidez

Em virtude de seu papel na implantação e no desenvolvimento do endométrio, a progesterona tem sido chamada de "hormônio da gravidez". Além de seus efeitos sobre a diferenciação e proliferação das células endometriais uterinas, a progesterona exerce um papel determinante sobre a resposta imune materna, podendo alterar o prognóstico gestacional<sup>20</sup>.

A progesterona influencia a resposta imunológica induzindo a ativação preferencial de células TH2. Além disso, na presença deste hormônio, os linfócitos periféricos de gestantes saudáveis produzem uma proteína mediadora chamada fator bloqueador induzido pela progesterona (PIBF). Este mediador exerce funções imunomodulatórias, também favorece a secreção de citocinas tipo Th2, como IL-3, IL-4 e IL-10, enquanto inibe as citocinas Th1, como o interferon (IFN)<sup>20</sup>.

### Resposta imune materna e a perda gestacional

O abortamento é definido como a interrupção da gravidez antes de atingida a viabilidade fetal. É a mais frequente intercorrência obstétrica, ocorrendo em cerca de 20% de todas as gestações<sup>21</sup>, mas felizmente costuma ser acontecimento isolado.

O aborto espontâneo de repetição (AER) é definido quando ocorrem três ou mais perdas espontâneas consecutivas, antes da 12ª semana de gravidez. Diversas evidências sugerem que muitos casos de AER sem etiologia definida resultem de alterações na relação imunológica materno-fetal<sup>6, 22</sup>.

### Aborto espontâneo de repetição de causa auto-imune:

Considera-se que o abortamento é de causa auto-imune quando há produção de anticorpos contra antígenos mater-

nos (auto-anticorpos), gerando alteração na relação materno-fetal<sup>22</sup>.

Está relacionado à presença da síndrome de anticorpos antifosfolípides (SAF), que se caracteriza pela presença de auto-anticorpos que reagem contra fosfolípides de membrana carregados negativamente, implicados na ocorrência de trombozes arteriais e/ou venosas, anemia hemolítica, trombocitopenia<sup>22</sup>.

Na gravidez, a presença destes auto-anticorpos pode determinar perda fetal recorrente, abortos precoces de repetição, trabalho de parto pré-termo, rotura prematura de membranas, restrição do crescimento fetal, óbito fetal e moléstia hipertensiva da gravidez.

Os anticorpos antifosfolípides mais conhecidos são o anticoagulante lúpico (LAC) e o anticorpo anticardiolipina (ACA). Estes anticorpos parecem agir contra antígenos endoteliais causando vasculite decidual, que associada ao mecanismo de hipercoagulabilidade desencadeado pelos anticorpos antifosfolípides determinaria infartos em nível do leito placentário, com conseqüente alteração na vascularização para placenta e concepto. A SAF pode ser primária quando ocorre sem patologia de base ou secundária quando se assesta em mulheres portadoras de Lupus eritematoso sistêmico, neoplasias ou quando associada ao uso de drogas<sup>22, 23</sup>.

Cerca de 10% das mulheres com perda fetal de repetição têm anticorpos antifosfolípides.

A detecção do anticorpo anticardiolipina é realizada pela técnica de imunoenensaio enzimático (ELISA). Considera-se positivo níveis acima de 40 GPL para IgG ou 40 MPL para IgM<sup>24</sup>.

Não existe teste direto para identificação do, anticoagulante lúpico e por isto sua detecção é indireta através de exames que analisam a via intrínseca de coagulação. Podem ser utilizados o teste de Russel, o tempo de coagulação Kaolin (TCK), mas o mais utilizado na prática é o teste de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Quando o teste mostra aumento do tempo de coagulação, deve-se adicionar ao plasma do paciente volume igual de plasma normal; se o LAC estiver presente, o tempo de coagulação permanecerá prolongado sem que haja correção mesmo após a adição de plasma normal<sup>24,25</sup>.

Ressalte-se ainda que em 10% dos pacientes portadores de SAF só se identifica o anticorpo anti- $\beta$ -2 glicoproteína I, que é molécula que une o ACA à cardiolipina e que é medido por teste imunoenzimático<sup>24,25</sup>.

Pode-se detectar a presença associada ou isolada de ACA, LAC ou de anticorpo anti- $\beta$ 2 GPI, segundo o último consenso estabelecido pela *International Society Thrombosis and Haemostasis*, em 2006<sup>26</sup>.

O diagnóstico de SAF deve ser baseado em critério clínicos e laboratoriais:

- Critérios Clínicos:
  - Trombose Vascular: um ou mais episódios em qualquer tecido ou órgão.
  - Morbidade na gestação: três ou mais abortamentos consecutivos espontâneos com menos de dez semanas; um óbito fetal ou mais, com morfologia fetal normal; um ou mais partos prematuros (idade gestacional menor que 34 semanas com recém-nascido de morfologia normal, associado à pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária).
- Critérios laboratoriais: devem ser positivos em duas ou mais ocasiões, com intervalo de doze semanas.

O diagnóstico de SAF pode ser estabelecido na presença da associação de, pelo menos, um critério clínico e um laboratorial.

O tratamento de AER de causa auto-imune se baseia no uso de medicamentos com ação sobre o sistema de coagulação, tentando neutralizar ou minimizar os efeitos tromboembólicos.

Para o tratamento da perda fetal recorrente, utiliza-se a associação de aspirina em baixas dosagens e heparina. O tratamento consiste em: AAS - 100 mg/dia e heparina subcutânea- 10000 UI a 20000 UI/dia divididos em duas doses diárias, ou heparina de baixo peso molecular.

Deve ser iniciado antes mesmo da gestação ou logo que se detecte a gravidez, ao redor da 4ª - 5ª semana. O tratamento deve ser mantido durante toda a gestação. O uso da aspirina deverá ser interrompido na 37ª semana de gravidez ou uma semana antes do parto programado. O uso da heparina será interrompido quando o trabalho de parto se iniciar ou 12-24 horas antes de parto programado. A medicação anticoagulante deverá ser reintroduzida no pós-parto e mantida até seis semanas após o nascimento, tendo em vista o risco de fenômenos trombóticos no período puerperal<sup>25-27</sup>.

Nos casos de AER de causa auto-imune, há necessidade de assistência pré-natal cuidadosa com monitorização do desenvolvimento e da vitalidade fetal, pelo maior risco de associação com restrição de crescimento intra-uterino, oligoâmnio, sofrimento fetal e óbito fetal<sup>22, 24-27</sup>.

#### **Aborto espontâneo de repetição de causa alo-imune:**

Esta condição é definida quando o quadro de AER é atribuído a alterações na qualidade ou intensidade da resposta imune materno-fetal.

De acordo com a história obstétrica, as pacientes com AER de causa alo-imune podem ser definidas como primárias ou secundárias. São consideradas primárias mulheres sem história de gestação viável e que tenham apresentado três ou mais abortos consecutivos com o mesmo parceiro. Por outro lado são identificadas como secundárias as pacientes que apresentaram uma gestação que tenha evoluído além de 20 semanas, e posteriormente três ou mais abortos consecutivos com o mesmo parceiro.

Na busca para identificação das causas imunológicas, o alvo inicial foram os antígenos HLA. Apesar dos inúmeros estudos realizados, ainda existem muitos aspectos questionáveis nesta área. Um dos pontos mais importantes parece ser a compatibilidade entre casais. Embora controverso, existem indicações de que em casos de AER há maior frequência de compatibilidade de Ag HLA entre o casal. Mais significativa, parece ser a relação entre compatibilidade no sistema HLA entre parceiros e a menor fertilidade e a maior incidência de patologias congênitas<sup>28</sup>.

Do ponto de vista da prática clínica, um outro tópico de interesse é a pesquisa de anticorpos citotóxicos e sua relação com o sucesso gestacional. Os primeiros estudos na área sugeriam que a detecção deste padrão de anticorpos representasse o desenvolvimento de uma adequada resposta materno ao feto, entretanto, diversas pesquisas demonstram que a produção destes anticorpos não é essencial para a gestação, mas sim uma conseqüência desta sendo, portanto, mais frequente em múltiparas<sup>22</sup>.

Ainda restrito a laboratórios de pesquisa, o reconhecido papel das citocinas na fisiopatologia do aborto tem sido muito explorado. Baseados no paradigma Th1-Th2, os estudos iniciais focalizavam a avaliação destas citocinas. Concordantemente têm-se detectado níveis mais elevados de IFN- $\gamma$ , TNF e outras citocinas inflamatórias em pacientes com AER. Estas alterações podem ser observadas tanto em sangue periférico como em endométrio, líquido amniótico e placenta<sup>2,6,16,17,29</sup>. O painel de citocinas pode estar todo comprometido, incluindo desequilíbrios importantes na liberação de LIF, IL-17, TGF e outras não definidas no clássico perfil Th1 e Th2.

A participação das células NK na patogênese do AER é comprovada. Alterações em número e função têm sido relacionadas à falha gestacional. Um fator a ser considerado nesta investigação é a caracterização das células NK. Em nosso meio não temos disponibilidade deste padrão de testes para

uso clínico. Embora haja possibilidade de se avaliar a população de NK de sangue periférico, não existe acesso a provas funcionais e a quantificação das células NK uterinas. Esta limitação tem que ser apontada para conclusão do perfil imunológico da paciente com AER<sup>6, 22, 26</sup>.

Ao lado de todos estes mediadores e tipos celulares, há a participação central da progesterona. A associação entre deficiência de progesterona e aborto é ampla, relacionada tanto aos seus efeitos diretos sobre o trofoblasto, assim como, à sua influência na resposta imune materno-fetal<sup>20</sup>.

O diagnóstico laboratorial de AER de causa alo-imune ainda é limitado: um grande número de provas ainda não está disponível para uso clínico e, mais significativamente, não existem parâmetros definidos que permitam a identificação prévia da paciente com risco de AER. Em contrapartida, a grande evolução no conhecimento dos aspectos imunológicos da gestação a termo oferece grandes perspectivas para a abordagem das patologias obstétricas, inclusive do aborto espontâneo de repetição.

### Perspectivas

A investigação na área de imunologia da gestação tem apresentado um crescimento exponencial. A relativa analogia que permeia a gravidez, o transplante e o tumor orienta o rumo das pesquisas. Embora ainda não se tenha esclarecido completamente o fenômeno imunológico da sobrevivência fetal, é reconhecida a participação de uma intrincada rede de mediadores e tipos celulares neste processo. Baseado neste conhecimento tem-se investido na busca por marcadores genéticos de valor preditivo, que além de identificar a susceptibilidade a intercorrência obstétrica, possam também contribuir para a definição de abordagens terapêuticas mais efetivas.

### Referências

1. Medawar PB. *Symp Soc Exp Biol* 1953; VII: 320-38.
2. Choudhury SR, Knapp, LA. Human reproductive failure I: Immunological factors. *Hum Reprod Update* 2001; 7:135-60.
3. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005; 19(7): 681-93.
4. Pandey MK, Thakur S, Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269(3): 161-72.
5. Hviid TV. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update* 2006; 12(3): 209-32.
6. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reprod Update* 2003; 9(2): 193-74.
7. Loke Y W, King A. Immunology of implantation. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14 (5): 827-837.
8. Tabiasco J, Rabot M, Aguerre-Girr M, El Costa H, Berrebi A, Parant O, *et al.* Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties - a review. *Placenta* 2006; 27 A:S34-9.
9. Aluvihare VR, Betz AG. The role of regulatory T cells in allo-antigen tolerance. *Immunol Rev* 2006 212:330-43.
10. Jetta F, Todros T, Ticconi C, Piccoli E, Zicari A, Piccione E, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor in human pregnancy and labor. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48(6): 404-9.
11. Piccinni MP. Role of T-cell cytokines in decidua and in cumulus oophorus during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64 (3): 144-8.
12. Wegmann, TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR - Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-6.
13. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol* 2007; 29(2): 95-113.
14. Daher S, Fonseca F, Ribeiro OG, Musatti CC, Gerbase-DeLima M. Tumor necrosis factor during pregnancy and at the onset of labor and spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83:77-9.
15. Ashkar AA, Black GP, Wei Q, He H, Liang L, Head JR, *et al.* Assessment of requirements for IL-15 and IFN regulatory factors in uterine NK cell differentiation and function during pregnancy. *J Immunol* 2003;171(6):2937-44.
16. Chaouat G, Ledee-Bataille N, Zourbas S, Dubanchet S, Sandra O, Martal J, *et al.* Implantation: can immunological parameters of implantation failure be of interest for pre-eclampsia? *J Reprod Immunol* 2003; 59:205-17.
17. Sakai M, Shiozaki A, Sasaki Y, Yoneda S, Saito S. The ratio of interleukin (IL)-18 to IL-12 secreted by peripheral blood mononuclear cells is increased in normal pregnant subjects and decreased in pre-eclamptic patients. *J Reprod Immunol* 2004; 61:133-43.
18. Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta--a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57(1-2):109-28.
19. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5(3): 266-71.
20. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, Miko E, Par G, Szere-day L, *et al.* Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89:118-25.
21. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: Definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336(8716): 673-5.
22. Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(3): 304-12.
23. Ferguson EJ, Laird J, Tait C, Walker I. Anticardiolipin antibodies and outcome of pregnancy - a retrospective 3 year study. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (suppl 2): 447
24. Lim W, Crowter MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295:1050-7.
25. Di Simone N, Luigi MP, Marco D, Fiorella DN, Silvia D, Clara DM, Alessandro C. Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:505-14.
26. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
27. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiyy AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008 ;278:33-8.
28. Varla-Leftherioti M, Keramitsoglou T, Spyropoulou-Vlachou M, Papadimitropoulos M, Kontopoulou-Antonopoulou V, Tsekoura C, *et al.* 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report from the reproductive immunology component. *Tissue Antigens* 2007; 69 (suppl 1):297-303.
29. Daher S, Denardi KAG, Blotta MHSL, Mamoni RL, Camano L, Mattar R. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2004, 62:151-57.

Correspondência:

Silvia Daher  
Rua Bela Cintra 1920 ap 41  
01415 002 - São Paulo - SP - Brasil  
Fone/fax: 0XX-11-5579.2353  
e-mail: silviadaher@hotmail.com