

Aborto Espontâneo de Repetição e Atopia

Recurrent Spontaneous Abortion and Atopy

Rosiane Mattar, Luiz Camano, Silvia Daher

RESUMO

Objetivo: *nosso objetivo foi avaliar se existe associação entre aborto espontâneo recorrente e atopia.*

Método: *foi realizado estudo caso-controle prospectivo, envolvendo 230 mulheres: 71 com história de aborto espontâneo recorrente (grupo A) e 159 com história de sucesso gestacional (grupo B). A avaliação incluiu questionário realizado com o objetivo de investigar a história pessoal de atopia pelo relato de dermatite atópica, urticária, rinite, asma, conjuntivite e manifestações gastrointestinais. Foi também determinada a presença de IgE específica a pool de inalantes (Phadiatop), pela realização no sangue de reação de fluorescência enzimática. Os resultados foram analisados pelo teste exato de Fisher, tendo sido considerado significante $p < 0,05$.*

Resultados: *história positiva de atopia foi identificada em 57,7% das pacientes do grupo A e em 53,3% do grupo B. Resultados positivos da presença de IgE específica pelo Phadiatop foram detectados em 38% e 33,9% das pacientes do grupo A e B, respectivamente. Encontro de associação de doenças alérgicas e a presença de IgE específica foi observado em 28,2% das mulheres do grupo A e em 22% do grupo B. Não foi detectada diferença significativa entre os grupos.*

Conclusões: *este trabalho não observou associação entre a ocorrência de aborto espontâneo de repetição e atopia.*

PALAVRAS-CHAVE: *Aborto. Atopia. Gravidez. Citocinas. Imunoglobulina.*

Introdução

Aborto é a eliminação do conceito antes de a viabilidade haver sido adquirida. A perda gestacional é evento frustrante, principalmente para os casais que abortam repetidas vezes, nos quais acumulam-se sentimentos de pesar e frustração a cada novo fracasso.

A definição de abortamento de repetição comumente aceita é a de três ou mais abortos espontâneos consecutivos, embora, na prática, já se adote critério menos rigoroso de dois ou mais abortos para iniciar a propedêutica. É condição relativamente rara, com freqüência estimada entre 0,3 e 0,8% de todas as gestações. Foi observado risco

de nova perda gestacional de 11,5% após um aborto, 29,4% após dois e 36,4% após três¹.

Em cerca de 50 a 60% dos casos de aborto habitual encontra-se uma ou mais anomalias que podem estar relacionadas ao aborto de repetição. Entretanto, no restante, a causa permanece desconhecida, mesmo se lançarmos mão de todo o conhecimento que a Medicina tem até os dias de hoje. Entre os fatores causais, devemos ter em mente os cromossômicos, imunológicos, endócrinos, trombofílicos, anatômicos, infecciosos, ambientais e psicológicos.

Um dos fatores mais estudados e pesquisados na atualidade em relação ao aborto de repetição é o imunológico. Neste aspecto estão envolvidos os fenômenos auto-imunes, situação em que existe a produção, por parte do sistema imunológico materno, de auto-anticorpos que vão alterar o leito placentário e com isso determinar a perda gestacional², e os fenômenos aloimunológicos, em que estão implicados distúrbios no reconhecimento dos antígenos feto-paternos e/ou no desencadeamento de resposta imunológica modulada e protetora³.

Departamento de Obstetrícia - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo - SP - Brasil.
Correspondência:
Rosiane Mattar
R. Desembargador do Vale, 81, apto 21-B
05010-040 - São Paulo
Fone/Fax: (11) 3864-6209
e-mail: rosiane.toco@epm.br

Sempre foi enigma intrigante para a Medicina o fato de a mãe aceitar o desenvolvimento do conceito dentro de seu corpo, uma vez que isto representaria um paradoxo imunológico. O sistema imunológico tem a função de reconhecer como estranho e elaborar mecanismos para rejeitar todo enxerto de órgãos de doadores que não sejam geneticamente idênticos ao receptor. O feto possui antígenos de origem paterna, sendo considerado um aloenxerto que deveria ser rejeitado, mas que representa exceção a esta regra.

Inicialmente a não-rejeição do feto foi atribuída à ausência de resposta imunológica materna, mas inúmeras investigações demonstraram que na gravidez existe o desenvolvimento de resposta imunológica com a participação de fatores humorais e celulares³.

As citocinas são substâncias envolvidas na resposta imunológica e que podem estar relacionadas ao aborto de repetição. Diversas evidências sugerem que as citocinas desempenhem papel crítico no desenvolvimento da gravidez^{4,5}. O padrão de citocinas produzidas no período pré-implantação parece influenciar diferentes eventos nas etapas iniciais da reprodução⁴. Além disso, foi demonstrado que o estabelecimento e o desenvolvimento de gestação normal em camundongos pode ser facilitado ou inibido pela administração de várias citocinas⁴⁻⁶.

Citocinas de padrão Th1 parecem exercer efeito deletério no desenvolvimento da gestação, ao passo que citocinas do tipo Th2 parecem desempenhar papel benéfico em eventos reprodutivos⁷.

Existem indicações de que a interleucina 2 (IL2) cause falhas de implantação em camundongos e possa diretamente ativar células *killer* induzidas por linfocinas, que podem lisar células trofoblásticas⁶⁻⁸. Além disso, foi demonstrado que interferon γ e o fator de necrose tumoral inibem o crescimento e a diferenciação do trofoblasto, ao passo que a IL4 e a IL10 parecem promover o desenvolvimento do embrião e a placentação⁹⁻¹¹.

Em concordância com estas observações, padrão de citocinas Th1 tem sido observado em pacientes com história de aborto espontâneo de repetição sem etiologia definida, e perfil de citocinas Th2 tem sido detectado em mulheres com história de sucesso gestacional¹²⁻¹⁴.

A atopia tem sido associada a amplo espectro de condições clínicas, tais como rinite, asma e dermatite atópica. As doenças alérgicas em conjunto com doenças de diferentes etiologias que apresentam sintomas semelhantes constituem o grupo mais comum de doenças crônicas que ocorrem em associação ou podem complicar a gravidez¹⁵. O desencadeamento e o padrão das manifestações clínicas, além de estarem diretamente

relacionados com a predisposição genética, estão associados à quantidade de alérgeno, tempo de exposição e fatores facilitadores de sensibilização, tais como poluição, condições de moradia e outros.

A expressão da doença alérgica é resultante de uma série de eventos subseqüentes, que envolvem a participação de diversos fatores e tipos celulares, e tem como principal elemento mediador anticorpos da classe IgE. A produção aumentada desta imunoglobulina tem sido considerada característica dos indivíduos atópicos¹⁶.

As citocinas de padrão Th2 parecem estimular todos os componentes participantes da resposta alérgica e, em especial, desempenham papel fundamental no controle da síntese de imunoglobulina E (IgE). A IL4 e a IL13 promovem a proliferação e a diferenciação de mastócitos, e a IL5 induz a proliferação e a diferenciação de eosinófilos. A produção de IgE é dependente de IL4 e IL13^{16,17}. Assim, citocinas Th2 favorecem a resposta alérgica, ao passo que citocinas Th1 inibem este tipo de reação.

Concluindo, as citocinas Th2 parecem exercer efeito benéfico sobre eventos da gestação e também representar o perfil de citocinas envolvido no desenvolvimento das respostas atópicas.

Considerando estas observações, nossa hipótese foi de que poderia ser identificada associação entre aborto espontâneo recorrente e atopia.

Pacientes e Métodos

O estudo realizado foi do tipo caso-controle prospectivo. O grupo selecionado compreendeu 230 mulheres, na faixa etária entre 18 e 45 anos, que procuraram o Ambulatório de Aborto Habitual ou a Clínica Obstétrica do Departamento de Obstetria da UNIFESP-EPM.

Baseado na história obstétrica, as pacientes foram divididas em dois grupos: o grupo A compreendeu 71 mulheres com história de três ou mais abortos espontâneos precoces sem etiologia definida. Consideramos etiologia não definida de aborto espontâneo os casos em que foram afastados como causa fatores cromossômicos, auto-imunes, infecciosos, anatômicos e endócrinos; o grupo B incluiu 159 pacientes, todas com história de duas ou mais gestações normais e nenhum aborto espontâneo.

Foram excluídas pacientes com história de aborto tardio e óbito fetal. Também foram excluídas mulheres em uso de medicações hormonais, portadoras de doença auto-imune diagnosticada pela história clínica e presença de auto-anticorpos detectados no sangue.

A avaliação compreendeu questionário aplicado com o objetivo de investigar história pessoal de atopia. A investigação avaliou a ocorrência, o tempo de aparecimento, a intensidade e o tipo de manifestação clínica, que englobava a pesquisa de dermatite atópica, urticária, asma, rinite, conjuntivite e manifestações gastrointestinais. Foi considerado positiva para atopia a história de manifestação de repetição de sinais e sintomas característicos de cada uma das doenças investigadas, como prurido, coriza, crises de dispnéia com sibilos, etc., mesmo que não houvesse diagnóstico anterior por especialista.

Para a realização do teste laboratorial, foram coletadas de todas as pacientes dos grupos A e B amostras de sangue (5 mL) de veia periférica em tubo seco para determinação da presença no soro de IgE específica a *pool* de inalantes (Phadiatop, Pharmacia, Uppsala, Sweden). Este *pool* compreende mistura dos principais alérgenos inalantes: ácaros, fungos, epitélios, polens e poeira doméstica.

O teste se baseia numa reação de fluorescência enzimática (do tipo ELISA *sandwich*) e foi realizado porque tem sido recomendado como prova para rastreamento de paciente alérgico. Foram considerados positivos valores de IgE específica $>0,35$ U/mL.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica de nossa Instituição. Todas as participantes assinaram termo de consentimento.

Os resultados foram analisados pelo teste exato de Fisher e o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

Resultados

Foram selecionadas 71 pacientes com história de aborto espontâneo sem etiologia definida (grupo A) e 159 mulheres sem intercorrências obstétricas.

História positiva de atopia foi identificada em 41 das pacientes do grupo A (57,7%) e em 84 das mulheres do grupo B (53,3%).

Resultados positivos de Phadiatop, identificando a presença de IgE específica, foram observados em 27 (38%) e 54 (33,9%) pacientes do grupo A e B, respectivamente.

A associação de presença de doenças alérgicas e o encontro de Phadiatop positivo foi observada em 20 (28,2%) das mulheres do grupo A e em 35 (22%) das do grupo B. O teste exato de Fisher não identificou diferença significativa entre os grupos para nenhum dos parâmetros avaliados.

Discussão

Padrões opostos de citocinas estão envolvidos no desencadeamento do aborto e da atopia. Citocinas tipo Th1 parecem inibir o desenvolvimento da gestação, induzindo o aborto espontâneo¹⁰. Por outro lado, citocinas Th2 estimulam reações alérgicas^{16,17}. Poder-se-ia supor que as pacientes portadoras de doenças alérgicas apresentassem menor incidência de aborto de repetição, entretanto, não observamos qualquer evidência de associação negativa entre aborto espontâneo recorrente e atopia. Este resultado sugere que alterações no equilíbrio de citocinas Th1/Th2 não desempenhem papel fundamental e único no desenvolvimento de aborto espontâneo e da doença atópica.

A regulação de células T e NK e o desequilíbrio na relação Th1/Th2 com predomínio de citocinas Th2 tem sido considerados críticos para a evolução da gestação. Entretanto, existem evidências de que outros mecanismos também possam atuar de forma determinante. Foi demonstrado que fatores ambientais e estresse, por exemplo, podem afetar eventos reprodutivos. Além disso, uma nova molécula, OX-2 (CD200), recém-identificada, parece desempenhar papel significativo na imunorregulação da gestação¹⁸.

Em relação à atopia, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar o efeito da gestação no curso de suas manifestações clínicas. Como tem sido demonstrado que respostas Th2 parecem mediar atopia e gravidez, poder-se-ia presumir que a doença atópica piorasse durante a gestação. Entretanto, tem sido observado que a asma e a rinite podem melhorar, piorar ou não sofrer alterações durante este período^{19,20}. Alguns estudos têm sugerido que pacientes com quadro de asma grave apresentem maior probabilidade de piorar durante a gestação do que mulheres com asma leve^{21,22}. Schatz e Zeiger²³ relataram que os sintomas nasais pioraram em 34% das mulheres, melhoraram em 15% e permaneceram inalterados em 45%²³. Resultados semelhantes foram observados em pacientes com dermatite atópica²⁴. Assim, parece que para cada mulher, individualmente, não se pode prever o curso da doença atópica durante a gestação.

Além de citocinas Th2, outros fatores tais como alterações fisiológicas, doenças infecciosas e exposição ambiental parecem influenciar o desenvolvimento da doença atópica durante a gravidez²¹. Neste estudo não foi observada associação negativa entre aborto espontâneo recorrente e atopia.

De maneira semelhante, outros estudos observaram que o diabetes tipo 1 é doença mediada por resposta Th1, ao passo que a alergia é mediada por resposta Th2. Apesar de respostas Th1 e Th2

serem mutuamente inibitórias, não se detecta associação negativa entre a ocorrência destas duas doenças, ao contrário, foi demonstrada associação positiva entre elas²⁵. O resultado observado neste estudo não contraria a hipótese de que o equilíbrio entre Th1/Th2 influencie o curso da gravidez e da atopia. Entretanto, sugere que além do balanço de citocinas outros mecanismos passam desempenhar papel relevante nestas condições.

Podemos concluir que nossos resultados não mostraram associação negativa entre aborto espontâneo recorrente e atopia.

Abstract

Purpose: *to evaluate whether there is an association between recurrent spontaneous abortion and atopy.*

Methods: *this was a case-control study with 230 women: 71 with a history of recurrent spontaneous abortion (group A) and 159 with a history of successful pregnancy (group B). The evaluation included a questionnaire in order to investigate the personal history of atopy, considering symptoms of atopic dermatitis, urticaria, rhinitis, asthma, conjunctivitis and gastric or intestinal symptoms. The presence of specific IgE in response to a pool of inhalants, Phadiatop, detected by an enzymatic fluorescence reaction in blood was also investigated. The data were analyzed by Fisher's exact test and a p value < 0.05 was set as level of significance.*

Results: *a positive history of atopy was observed in 57.7% of group A patients and in 55.3% of group B patients. The incidence of positive IgE against Phadiatop was 38% and 33.9% in groups A and B, respectively. Association of allergy disease with positive Phadiatop (presence of specific IgE) was detected in 28.2% of group A and in 22% of group B patients. There was no significant difference between the groups.*

Conclusions: *we did not observe any association between recurrent spontaneous abortion and atopy.*

KEYWORDS: *Abortion. Atopy. Pregnancy. Cytokines. Immunoglobulins.*

Conflito de interesses

Os testes Phadiatop foram fornecidos gratuitamente, para a investigação, pela Indústria Pharmacia Brasil Ltda. Não existe relacionamento profissional entre esta indústria e os pesquisadores, que também não exercem atividades em indústrias concorrentes. Os pesquisadores não exercem consultoria para esta indústria ou qualquer concorrente.

Referências

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. I. Definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336:673-5.
2. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reprod* 1994; 9:1328-32.
3. Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Human Reprod Update* 1996; 2:271-93.
4. Choudhury SR, Knapp LA. Human reproductive failure II: immunogenetic and interacting factors. *Hum Reprod Update* 2001; 7:135-60.
5. 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.
6. Chaouat G, Menu E, Clark DA, Minkowski M, Wegmann TG. Control of fetal survival in CBA x DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J Reprod Fertil* 1990; 89:447-58.
7. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18:478-82.
8. Drake BL, Head JR. Murine trophoblast can be killed by lymphokine-activated killer cells. *J Immunol* 1989; 143:9-14.
9. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151:4562-73.
10. Chaouat G, Assal Meliani A, Martal J, et al. IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA x DBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN-tau. *J Immunol* 1995; 154: 4261-8.
11. Hunt JS, Chen HL, Miller L. Tumor necrosis factors: pivotal components of pregnancy? *Biol Reprod* 1996; 54:554-62.
12. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:127-33.
13. Shaarawy M, Nagui AR. Enhanced expression of cytokines may play a fundamental role in the mechanisms of immunologically mediated recurrent spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:205-11.
14. Vassiliadis S, Ranella A, Papadimitriou L, Makrygiannakis LA, Athanassakis I. Serum levels

- of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators Inflamm* 1998; 7:69-72.
15. Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24:407-32.
 16. Romagnani S. Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunol Today* 1990; 11:316-21.
 17. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:9-18.
 18. Keil A, Yu K, Manuel J, Levy GA, Gorczyński RM, Clark DA. The "tolerance-promoting" molecule OX-2 is expressed in fetal trophoblast cells that cocoon the "fetal allograft" and may prevent pregnancy loss caused by cytokine-activation on fg12 prothrombinase. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46:31.
 19. Perlow JH, Montgomery D, Morgon MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:963-7.
 20. Gelber M, Sidi Y, Gassner S, et al. Uncontrollable life-threatening status asthmaticus: an indicator for termination of pregnancy by cesarean section. *Respiration* 1984; 46:320-2.
 21. Williams DA. Asthma and pregnancy. *Acta Allergol* 1967; 22:311-23.
 22. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, postpartum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:509-17.
 23. Schatz M, Zeiger RS. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. *Allergy Proc* 1988; 9:545-54.
 24. Kemmett D, Tidman MJ. The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991; 125:59-61.
 25. Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 2001; 357:607-8.

Recebido em: 14/10/2002

Aceito com modificações em: 19/5/2003

CONCURSO

PARA OBTENÇÃO DO CERTIFICADO DE ATUAÇÃO NA ÁREA
17/11/2003



CURSO
15 e 16/11/2003

ATUAÇÃO NAS ÁREAS:
ENDOSCOPIA GINECOLÓGICA
(Laparoscopia e Histeroscopia)
ULTRA-SONOGRAFIA
URODINÂMICA E URETROCISTOSCOPIA

INSCRIÇÕES 11/8/2003 à 12/9/2003
NA FEDERADA DO SEU ESTADO

LOCAL: CENTRO DE CONVENÇÕES DE PERNAMBUCO
OLINDA/PE