

# Infecções congênitas e reprodução assistida

JOELMA QUEIROZ ANDRADE

MARCIO PIRES

MARCELO ZUGAIB

Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

No acompanhamento de pacientes em programa de reprodução assistida, a avaliação sorológica para algumas doenças deve ser realizada. Exames para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus (CMV), hepatite B/C e HIV devem ser solicitados. Essa pesquisa possibilita um tratamento adequado da paciente e uma gestação segura, já que medidas profiláticas e terapêuticas poderão ser tomadas.

A toxoplasmose é causada por um protozoário denominado *Toxoplasma gondii*, sendo assintomática em 80% a 90% dos casos. A transmissão vertical ocorre durante a infecção materna e aumenta em proporção direta à idade gestacional. A chance de acometimento fetal é maior quanto mais precoce ocorrer a infecção materna.

A infecção fetal pode causar: ventriculomegalia, calcificações periventriculares, coriorretinite, hepatoesplenomegalia, ascite, hidropsia, cardiomegalia, podendo ocasionar a morte do concepto ou seqüelas graves. As pacientes suscetíveis devem receber orientações higienodietéticas para evitar a infecção aguda, como:

- evitar consumo de carnes e ovos crus;
- lavar frutas, verduras e legumes cuidadosamente;
- evitar contato com gatos ou locais que possam conter suas fezes. Caso isso não seja possível, alimentá-los somente com ração e limpar rigorosamente o recipiente com suas fezes, diariamente, com água fervente;
- utilizar sempre luvas ao manusear terras e carnes cruas.

Recomenda-se a repetição da sorologia para toxoplasmose mensal ou bimensal para as pacientes suscetíveis.

A chance de transmissão vertical nas gestantes que adquirirem a toxoplasmose no período de 2 a 3 meses anteriores à concepção é extremamente baixa, po-

rém, não desprezível. Recomenda-se um período de 6 a 9 meses de intervalo após quadro comprovado de toxoplasmose para uma futura gravidez. Na suspeita de infecção por toxoplasmose durante a gestação, a paciente deve ser encaminhada a um serviço de medicina fetal.

As infecções viróticas (rubéola e CMV) adquiridas durante a gestação são geralmente do trato respiratório superior, com frequência permanecem localizadas e não têm efeito sobre o desenvolvimento do feto. Contudo, em alguns casos, o agente pode atingir a placenta e até mesmo o compartimento fetal.

A rubéola é transmitida principalmente por contato direto com indivíduos infectados, por meio de gotículas de secreções nasofaríngeas. O indivíduo infectado pode transmitir a doença durante os 5 dias que precedem o aparecimento do exantema e até 7 dias após.

A incidência de defeitos congênitos decorrentes da rubéola materna é citada em inúmeras publicações e mostra números discrepantes. A importância da infecção pelo vírus da rubéola se limita ao primeiro trimestre, período no qual, segundo Miller (1982), o risco de infecção e de acometimento fetal é de 90% e 100%, respectivamente.

As pacientes suscetíveis devem ser vacinadas. As mulheres vacinadas deverão evitar a gravidez durante um período de 30 dias após o recebimento da dose.

A vacina dupla viral é preparada a partir da cepa viva atenuada do vírus *Wistar RA 27/3*. A imunidade induzida é duradoura, provavelmente por toda a vida. A vacinação é recomendada para mulheres em idade fértil e nos períodos pós-parto e pós-aborto para as pacientes suscetíveis. Não se recomenda sua utilização durante a gestação.

A infecção congênita causada pelo CMV acomete entre 0,2% e 2,2% dos recém-nascidos. Entre os infectados, 5% a 20% são sintomáticos ao nascimento. Entre os assintomáticos, 10% a 15% apresentarão seqüelas tardias, que incluem déficit neurossensorial, epilepsia, paralisia cerebral, atrofia do nervo óptico, microcefalia e atraso no desenvolvimento psicomotor.

A contaminação é inter-humana, necessitando de contato íntimo, no qual as secreções biológicas (como a saliva, as lágrimas, o leite materno, as secreções genitais e a urina) atuam como vetores. Outras fontes de transmissão horizontal incluem a transfusão sanguínea, que possui risco de transmissão do CMV (em torno de 2% a 3% por unidade transfundida).

A transmissão do vírus ao feto pode ocorrer como resultado da infecção materna aguda ou da reativação de um vírus endógeno. Lazzarotto (2000) observaram que a taxa de transmissão vertical do vírus foi de 1,2% e 12,9% em gestantes soropositivas e soronegativas, respectivamente, indicando que a imunidade materna pré-concepcional pode diminuir o risco de infecção em torno de 90%.

Segundo Brown e Abernathy (1998), a soroconversão durante a gestação é de aproximadamente 1%. As gestantes com maior exposição ao vírus e maior probabilidade de contaminação são enfermeiras, funcionárias de creches, de unidades de diálise, de serviço de saúde mental e aquelas que cuidam de pacientes imunodeprimidos.

Após um quadro agudo de CMV, a paciente deve ser orientada a aguardar um período de em torno de 6 meses para engravidar (Moienafshari *et al.*, 1998). A transmissão vertical ocorre durante toda gestação. A idade gestacional parece não influenciar o risco

de transmissão intra-útero. Entretanto, as repercussões fetais parecem ser mais graves quando a infecção ocorre em idade gestacional inferior a 20 semanas (Azam, 2001). Quando a infecção aguda ocorre no primeiro trimestre, o risco de seqüelas neurológicas varia entre 35% e 45% dos casos. Já no segundo e no terceiro trimestres, entre 8% e 25%, e 0% a 7%, respectivamente (Van Lierde e Lamy, 1995).

O rastreamento sorológico de rotina ainda não é consenso. As opiniões a esse respeito são divergentes, porque os testes laboratoriais são onerosos, os mecanismos de transmissão vertical não estão totalmente esclarecidos, não há tratamento pré-natal eficaz até o momento, e a imunidade materna prévia à concepção produz proteção parcial contra a infecção pelo CMV. No entanto, o rastreamento poderia reduzir a incidência de infecção aguda, uma vez que gestantes suscetíveis poderiam se beneficiar de medidas profiláticas, possibilitaria o diagnóstico precoce da infecção congênita e também permitiria que cuidados especiais fossem adotados com os recém-nascidos infectados, prevenindo, com isso, a disseminação viral.

A utilização da imunoglobulina durante o quadro clínico da infecção por CMV ou logo após o contato pode até mesmo reduzir a transmissão vertical para alguns autores, porém, ainda não há consenso quanto à sua aplicação.

As pacientes acompanhadas por serviço de reprodução humana devem estar preparadas para uma gravidez, e o rastreamento dessas infecções possibilita maior segurança no manejo da paciente e de uma futura gestação.

As referências bibliográficas podem ser obtidas com o autor: joelma.queiroz@uol.com.br

# Contracepção contínua

ROGÉRIO BONASSI MACHADO

Professor adjunto doutor do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (SP)

Nos últimos anos, muito se tem discutido acerca do uso dos contraceptivos orais (COCs) sem a pausa habitual entre as cartelas, em que os intervalos poderiam ser abolidos ou programados periodicamente pela própria usuária. Mais recentemente, a nomenclatura “regime estendido” vem sendo proposta, incluindo o uso contínuo ou ininterrupto e o uso com intervalos de 7 dias a cada dois, três ou mais ciclos do COC<sup>1</sup>.

Os intervalos mensais entre as cartelas dos COCs foram, no início, idealizados sem justificativas cientificamente plausíveis. Entretanto, acreditava-se que o regime clássico de uso da pílula anticoncepcional apresentasse a tentativa de se aproximar de um ciclo menstrual normal. Nesse sentido, estudos populacionais mostram tendência em se questionar a real necessidade do sangramento mensal entre as mulheres. Em um estudo com 1.001 mulheres em quatro países, Glasier *et al.*<sup>2</sup> puderam demonstrar que, na Escócia, na África do Sul e na China, há nítida tendência de se procurar opções para maior extensão dos intervalos menstruais, sendo o sangramento mensal preferido por aproximadamente 40% das mulheres. Em contraste, entre mulheres nigerianas, a menstruação mensal foi preferida por 71% delas. Dados semelhantes foram anteriormente publicados no Brasil, avaliando exclusivamente usuárias de COCs<sup>3</sup>.

## Sintomas durante a pausa contraceptiva

Estudos demonstram que, durante a pausa contraceptiva, assim como no período menstrual normal, há ativação da produção de prostaglandinas pelo endométrio, levando ao aparecimento de dor e sangramento, propiciando o reaparecimento de sintomas ligados à menstruação<sup>4</sup>. Acredita-se também que o intervalo sem pílulas é menos eficaz para a prevenção da endometriose e o controle do sangramento<sup>4</sup>.

Avaliando mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais em regime tradicional (21 dias de uso com pausa de 7 dias), Sulak *et al.*<sup>5</sup> demonstraram que alguns eventos adversos comuns durante o uso da pílula podem se exacerbar no período do

intervalo contraceptivo. Sintomas como cefaléia, dismenorréia, mastalgia e edema têm frequência e intensidade aumentadas durante a pausa contraceptiva, supondo que a abolição desse período possa trazer benefícios nessas situações clínicas. De fato, os mesmos autores já haviam demonstrado controle dos sintomas da pausa contraceptiva por meio da extensão dos comprimidos ativos de contraceptivos, utilizados sem pausa tradicional<sup>6</sup>.

Em nossa experiência, observamos que 65,5% das usuárias de contraceptivos orais apresentavam alguma sintomatologia durante o intervalo sem pílulas<sup>7</sup>. Curiosamente, nem todas abordavam de maneira espontânea o assunto com seu clínico, muitas vezes por acreditar que os sintomas inerentes à própria menstruação ficassem inalterados na vigência do uso do anticoncepcional. Propusemos a 219 mulheres dessa casuística que utilizassem um contraceptivo sem pausa por um período de 56 dias. Ao final, houve melhora significativa de quase todos os sintomas referidos previamente durante os intervalos mensais.

## Regimes estendidos em contracepção oral

Os regimes estendidos, que compreendem o uso de pílulas sem pausas, mantendo as mesmas doses hormonais, podem ser adaptados de acordo com a conveniência de cada paciente. Incluem-se nesse grupo os contraceptivos contínuos, para os quais não se preconiza a pausa, e também aqueles com pausas bimensais, trimestrais, quadrimensais ou semestrais.

Os contraceptivos contínuos são indicados a pacientes altamente motivadas e que em particular desejam, em sua maioria, amenorréia como padrão menstrual final. O sucesso desse regime depende de informações precisas às pacientes quanto ao padrão menstrual que poderá surgir. Em geral, nos três primeiros ciclos de tratamento, o sangramento irregular é bastante comum. Estudo realizado por nós demonstrou taxa de amenorréia de 81% ao final do sexto ciclo de tratamento com o uso contínuo de etinilestradiol 30 mcg e gestodeno 75 mcg<sup>8</sup>. Observamos maior incidência de *spotting* e sangramentos irre-

gulares de leve intensidade nos três primeiros ciclos. Os resultados foram comparáveis a outros estudos<sup>9</sup>. De forma prática, tem-se utilizado de preferência a dose de 30 mcg de etinilestradiol em combinação com diferentes progestagênios, por permitir maiores taxas de amenorréia<sup>1</sup>.

Por outro lado, vem ganhando aceitação os regimes trimestrais, pela maior previsibilidade do sangramento. De fato, os resultados de um estudo com esse regime contraceptivo foi o motivo de aprovação do contraceptivo estendido pelo Food and Drug Administration (FDA) norte-americano<sup>10</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Edelman A et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Human Reprod* 2006; 21 (3): 573-578.
2. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K et al. Amenorrhea associated with contraception: an international study on acceptability. *Contraception* 2003; 67 (1): 1-8.
3. Machado RB, Fernandes CE, Maia EMC, Innocente CF, Bastos AC. Percepção do sangramento mensal entre usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados. *Reprod Clim* 2001; 16 (3): 199-205.
4. Nelson AL. Extended-cycle oral contraception: a new option for routine use. *Treat Endocrinol* 2005; 4 (3): 139-145.
5. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (2): 261-266.
6. Sulak PJ, Cressman BE, Waldrop E, Holleman S, Kuehl TJ. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (2): 179-183.
7. Machado RB, Fabrini P, Pádua EMP, Maia E. Efeitos da associação etinilestradiol/gestodeno em uso contínuo no contorno dos sintomas durante a pausa contraceptiva. *Rev Bras Med* 2005; 62 (3): 79-81.
8. Machado RB, Fabrini P, Cruz AM, Maia E, da Cunha Bastos A. Clinical and metabolic aspects of the continuous use of a contraceptive association of ethinyl estradiol (30 microg) and gestodene (75 microg). *Contraception* 2004; 70 (5): 365-370.
9. Wiegatz I, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs* 2004; 64 (21): 2447-2462.
10. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003; 68 (2): 89-96.

# Endometriose e reprodução assistida

MAURICIO S. ABRÃO

Professor livre-docente pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e responsável pelo Setor de Endometriose da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP

JOÃO ANTÔNIO DIAS JÚNIOR.

Pós-graduando pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP e membro do Setor de Endometriose do HC-FMUSP

O elo entre endometriose e infertilidade advém de estudos populacionais mostrando maior prevalência de endometriose em pacientes inférteis<sup>1</sup>.

Apesar da alta prevalência, a fisiopatologia da endometriose permanece obscura. No entanto, uma questão clássica do tema parece estar solucionada, ou seja, se a endometriose em qualquer estágio é causa de infertilidade ou mero fator coexistente. A literatura atual responde a essa indagação afirmando que a endometriose é causa de infertilidade em qualquer estágio. Para justificar tal associação, tentaremos analisar os mecanismos envolvidos na infertilidade causada pela endometriose, além de citar alguns tópicos que permitem avaliar possibilidades terapêuticas oferecidas pelas diferentes técnicas de reprodução assistida (TRA).

Os mecanismos envolvidos na gênese da infertilidade em pacientes com endometriose são descritos a seguir.

## Anormalidades anatômicas

Há evidente associação de estádios mais avançados de endometriose infertilidade<sup>2</sup>. Endometriomas ovarianos podem alterar a anatomia tubo-ovariana, interferindo nos processos de foliculogênese e ovulação. Mesmo em pacientes que serão submetidas a fertilização *in vitro* (FIV), podemos encontrar maiores graus de dificuldade para a aspiração folicular, em casos de ovários aderidos e mais altos. Obviamente, em pacientes com endometriose mínima e leve, as alterações anatômicas e mecânicas não têm papel fundamental na associação da infertilidade com a doença.

## Anormalidades endócrinas

As mais freqüentemente citadas são:

- mulheres com endometriose apresentam níveis hormonais anormais, crescimento folicular alterado, diminuição no crescimento folicular e fase folicular curta, alterações<sup>3,4</sup>;
- insuficiência lútea<sup>5</sup>;
- mesmo nas pacientes que apresentam ciclos menstruais regulares, o fenômeno de liberação do oócito a partir do folículo dominante não ocorre mesmo após o pico de hormônio luteinizante (LH), constituindo a chamada síndrome do folículo luteinizado não-roto (LUF)<sup>6</sup>;
- maior incidência de hiperprolactinemia em pacientes portadoras de infertilidade associada a endometriose<sup>7</sup>.

## Alterações imunológicas

O fluido peritoneal contém leucócitos, representados na sua grande maioria por macrófagos. Verificou-se a presença de altas concentrações de macrófagos ativados em pacientes com endometriose quando comparadas a mulheres férteis ou com diagnóstico de infertilidade idiopática<sup>8</sup>. Os macrófagos parecem apresentar maior ativação, com alto poder de fagocitose, principalmente em relação aos espermatozoides móveis<sup>9</sup>.

Diversos estudos mostram alterações nos níveis de uma ou mais interleucinas, no líquido peritoneal ou mesmo no soro de pacientes portadoras de endometriose quando comparadas a pacientes sem a doença. A predominância de interleucinas pertencentes à resposta Th2 em relação à resposta Th1 parece acontecer nas pacientes portadoras de endometriose relativamente às pacientes sem endometriose, o que explica uma tendência de essas pacientes apresentarem maior positividade de auto-anticorpos<sup>10,11</sup>. Ao avaliar o binômio endometriose – infertilidade, encontraram-se concentrações mais elevadas da interleucina 2 (IL-2) (resposta Th-1) dosada no fluido peritoneal em relação às pacientes inférteis sem endometriose<sup>12</sup>.

As células *natural killers* (NK) participam dos mecanismos que regulam o *clearance* de células endometriais regurgitadas para a cavidade peritoneal. O número ou a porcentagem de células NK em mulheres com endometriose pode estar diminuído<sup>13</sup>, aumentado<sup>14</sup>, inalterado<sup>15</sup> ou variável, de acordo com o estágio e a localização da doença<sup>16</sup>. Alguns autores sugerem que níveis elevados ou atividade aumentada

podem estar relacionados à infertilidade ou mesmo a abortamentos de repetição<sup>14</sup>. Em nosso meio, a prevalência de infertilidade em pacientes com endometriose não se relacionou aos níveis circulantes de células NK<sup>16</sup>.

## Receptividade endometrial

Dimitriadis *et al.*<sup>17</sup> relatam que o endométrio de pacientes com endometriose em ciclos naturais apresenta menores níveis de IL-1 e de LIF (*leukemia inhibitory factor*) que controles sem endometriose e sem infertilidade, postulando que essas citocinas podem estar relacionadas à infertilidade em pacientes com endometriose. Por outro lado, há estudos como o publicado por Diaz *et al.*<sup>18</sup>, em que se avaliam dois grupos de receptoras de óvulos doados por uma mesma paciente sem endometriose. No primeiro grupo, as receptoras tinham diagnóstico de endometriose pélvica em estádios avançados (III e IV). Num segundo grupo, as pacientes eram comprovadamente não-portadoras de endometriose. As taxas de implantação, abortamento e de nascidos vivos foram as mesmas nos dois grupos estudados, ou seja, em ciclos de FIV, com as técnicas atuais de preparo endometrial, não existem diferenças na receptividade endometrial em pacientes com e sem endometriose avançada<sup>18</sup>.

Quando pensamos nas TRA com foco na endometriose pélvica, consideramos que alguns mecanismos causadores de infertilidade podem efetivamente ser suplementados pelas TRA hoje utilizadas, possibilitando, assim, a resolução da infertilidade.

## Técnicas de baixa complexidade

A hiperestimulação ovariana controlada (HOC) pode transpor as anormalidades endócrinas anteriormente relacionadas, assim como a utilização da progesterona natural micronizada mimimiza a insuficiência lútea encontrada nessas pacientes. Nesse sentido, os trabalhos mostram os benefícios da HOC nas taxas de gravidez de pacientes com endometriose<sup>19</sup>. A inseminação intra-uterina, quando inexistem fatores masculinos, não aumenta as taxas de gravidez nas pacientes com endometriose<sup>20</sup>. O uso da progesterona pode minimizar as alterações imunológicas que, eventualmente, corroboram para a infertilidade.

## Técnicas de alta complexidade

Obviamente, as alterações mecânicas decorrentes da infertilidade são ultrapassadas pela FIV. Como

nas técnicas de baixa complexidade, é factível pensar que aqui também a HOC e o uso de progesterona natural suplementarão as alterações endócrinas. O fato de a fertilização e o desenvolvimento embrionário inicial não ocorrerem nas trompas teoricamente minimiza parte das alterações imunológicas citadas. Portanto, parece-nos óbvio afirmar que a FIV representa a solução definitiva para a infertilidade dessas pacientes. Isso é uma verdade relativa, pois, como veremos, apesar de possibilitar a obtenção da gestação, os resultados ainda são inferiores aos encontrados em pacientes sem endometriose.

## 1) A endometriose diminui taxas de sucesso em processos de FIV?

Diversos estudos mostraram resultados semelhantes em pacientes com e sem endometriose. Já outros evidenciaram piores resultados nas pacientes com endometriose. Finalmente, a metanálise publicada por Barnhart *et al.*<sup>21</sup> mostra que pacientes com infertilidade associada a endometriose apresentavam piores resultados em todos os marcadores reprodutivos (incluindo número de oócitos aspirados, níveis de estradiol, taxa de implantação), resultando em taxas de gravidez de quase metade daquelas do grupo sem endometriose. Tal fato foi salientado e reafirmado no *guideline* publicado pela Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) em 2005<sup>19</sup>.

## 2) A gravidade da endometriose influi nos resultados de FIV?

A metanálise de Barnhart *et al.*, em 2002, mostrou menores níveis de estradiol, menor número de oócitos aspirados, menor taxa de gravidez em pacientes com endometriose estádios III e IV em relação aos estádios iniciais<sup>21</sup>.

## 3) Alguma particularidade deve ser observada no ciclo de FIV das pacientes com endometriose?

**Bloqueio ovariano:** A literatura parece ser unânime em afirmar que o bloqueio prévio com análogos por tempo prolongado (3 a 6 meses) possibilita maiores taxas de gravidez nas pacientes com endometriose submetidas a FIV<sup>22</sup>;

**Protocolos de estimulação ovariana:** Não existem dados que mostrem benefícios quanto ao uso de FSH recombinante ou gonadotrofinas urinárias;

**FIV convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)?** Não encontramos dados suficientes para afirmar se a ICSI deve ou não ser preferencialmente utilizada;

**A presença de endometriomas ovarianos durante a aspiração folicular aumenta o risco de abscesso tubo-ovariano pós-FIV.** Diversas publicações relatam casos de abscessos pós-FIV em pacientes com endometriomas, e essa é uma das principais razões para se afirmar que devemos evitar puncionar os endometriomas durante a aspiração folicular<sup>23</sup>.

## Conclusões

Tendo em vista todas as informações citadas, parece-nos razoável afirmar que pacientes com endometriose pélvica em estádios iniciais podem se beneficiar por ciclos de HHO com ou sem inseminação intra-uterina (IIU). Preconizamos essa modalidade terapêutica por 3 a 6 meses. Naquelas pacientes que não engravidaram e/ou naquelas que apresentam estádios avançados e idade superior a 35 anos, preconizamos a FIV preferencialmente com bloqueio prévio prolongado (3 meses) com análogos do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH). As pacientes com menos de 35 anos e estádios avançados que, após a laparoscopia, apresentam trompas com bom prognóstico podem também iniciar seu tratamento com HHO com ou sem IIU.

## Referências bibliográficas

1. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *New Engl J Med* 1997; 337: 217-222.
2. Greco E, Pellicano M, Di Spiezo Sardo A, Scherillo A, Cerrota G, Bramante S, Nappi C. Etiopathogenesis of endometriosis related infertility. *Minerva Ginecol* 2004; 56 (3): 259-270.
3. Brosens IA, Koninckx PR, Corveleyn PA. A study of plasma progesterone, oestradiol-17beta, prolactin and LH levels, and of the luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85 (4): 246-250.
4. Tummou IS, Maclin VM, Radwanska E, Binor Z, Dmowski WP. Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1988; 50 (5): 716-720.
5. Cheesman KL, Cheesman SD, Chatterton RT, Coehen MR. Alterations in progesterone metabolism and luteal function in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 40: 590-595.
6. Dmowski WP, Rao R, Scommegna A. The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis. *Fertil Steril* 1980; 33: 30-34.
7. Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, Brandelli A, Castillos M, Passos EP. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res* 2001; 33 (4): 216-220.
8. Halme J, Becker S, Hammond MG *et al.* Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 333-337.
9. Muscato JJ, Haney AF, Weinberg JB. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: a possible cause of infertility in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 503-510.
10. Abrao MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12 (11): 2523-2527.

11. Dias Jr. JA, Oliveira RM, Abrao MS. Antinuclear antibodies and endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93 (3): 262-263.
12. Podgaec S, Dias Jr. JA, Oliveira RM, Abrão MS. Resposta ImuneTh1 e Th2 em pacientes com endometriose (no prelo).
13. Ota H, Rong H, Igarashi S, Tanaka T. Suppression of natural killer cell activity by splenocyte transplantation in a rat model of endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1453-1458.
14. Matsubayashi H, Hosaka T, Sugiyama Y, Suzuki T, Arai T, Kondo A et al. Increased natural killer-cell activity is associated with infertile women. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 318-322.
15. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 894-899.
16. Dias Jr. JA, Oliveira RM, Podgaec S, Abrão MS. Endometriosis and immunology: is the dosage of the natural killer cells relevant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 14.
17. Dimitriadis E, Stoikos C, Stafford-Bell M, Clark I, Paiva P, Kovacs G, Salomonson LA. Interleukin-11, IL-11 receptoralpha and leukemia inhibitory factor are dysregulated in endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window. *J Reprod Immunol* 2006; 69 (1): 53-64.
18. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74 (1): 31-34.
19. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al.; on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20 (10): 2698-2704.
20. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345 (4): 266-275.
21. Barnhart K, Dunsmoor-Su R and Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-1155.
22. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1).
23. Pouly JL. Endometriomas and in vitro fertilization outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 S37-S41.

# Aspectos imunológicos em reprodução humana: parte III

RICARDO M. DE OLIVEIRA

Diretor médico do laboratório RDO Diagnósticos Médicos

## As células natural killers

Vários estudos têm demonstrado alterações significativas de células imunocompetentes em mulheres com AR, tais como elevação de células natural killers (NK) ativadas no sangue periférico e uma relação aumentada de citocinas Th-1:Th-2, que pode estar implicada numa mudança do tipo predominante da atividade linfocitária.

A população de leucócitos na decídua e endométrios humanos foi bastante estudada, sendo diferente daquela do sangue periférico. Consiste principalmente de três tipos celulares: células T, macrófagos e células natural killers uterinas (uNK). Uma pequena proporção das células uNK é semelhante às NK do sangue periférico, apresentando uma expressão mínima de CD56, sendo por vezes denominadas de células CD56<sup>dim</sup>, enquanto a maior parte das células uNK é CD56<sup>bright</sup>. O número e a proporção de cada tipo celular variam ao longo do ciclo menstrual e na gestação incipiente. A maior alteração é descrita para as células uNK. Durante a fase proliferativa, seu número é quase igual ao das células T. Entretanto, na

fase lútea média, correspondem a 70% dos leucócitos endometriais, número que aumenta ainda mais no início da gestação.

A função exata das células uNK não é conhecida, já tendo sido descritas tanto influências negativas como positivas sobre o estabelecimento e o desenvolvimento da gestação. Sabe-se, no entanto, que as células CD56+ sofrem apoptose poucos dias antes da menstruação, o que não ocorre se houver gestação.

Vários estudos demonstraram números aumentados de células NK CD56+ no sangue periférico de mulheres com AR, tanto antes como durante a gestação. Demonstrou-se que a atividade das células NK periféricas diminui em pacientes férteis normais, permanecendo elevada, todavia, nas abortadoras habituais. Essa observação levou ao questionamento de que tal fenômeno fosse consequência dos abortamentos ocorridos, por exemplo, por alterações cromossômicas embrionárias. Contradizendo essa hipótese, observou-se aumento do número e da atividade de células NK CD56+ apenas em abortadoras habituais com fetos cromossomicamente normais, sugerindo que tais

células seriam mais causa do que efeito do AR. Diferentemente do que foi observado para células periféricas, um número menor de células NK CD56+ decíduais foi encontrado em tecido placentário de abortamentos em pacientes com AR. Em contrapartida, dois estudos imunoistoquímicos distintos mostraram número aumentado de células NK CD56+ no endométrio de mulheres não-grávidas com AR.

Analisando todos esses resultados em conjunto, há indícios de que realmente ocorram alterações nos leucócitos CD56+ em pacientes com AR. A diversidade quanto ao tipo de análise realizado – sangue periférico, decídua de primeiro trimestre ou endométrio periimplantacional – pode contribuir para a discrepância de resultados em relação à existência efetiva de aumento ou diminuição desse tipo celular. A divergência observada quanto ao aumento de células CD56+ no endométrio e à diminuição destas na decídua pode ser decorrente, na realidade, da presença de duas populações diferentes de células CD56+, sendo uma CD16+ e outra CD16-, respectivamente. Os achados recentes de Emmer *et al.*, mostrando aumento do número de células CD16+ na decídua do início da gestação em mulheres com AR, reforçam essa teoria.

É importante ressaltar que diferenças observadas em relação ao número de certos tipos celulares podem não refletir o verdadeiro funcionamento dessas células. A medida de atividade destas parece, assim, importante para o melhor entendimento do papel que elas desempenham no AR. Foi relatada, por exemplo, uma expressão aumentada de CD69 (marcador de ativação de célula NK) em células CD56+ periféricas (tanto CD56<sup>bright</sup> como CD56<sup>dim</sup>) de mulheres com AR. Tais células também expressaram maior quantidade de CD69 quando cultivadas com linhagens celulares trofoblásticas. Aumento de células CD25+ (marcador de ativação de células T) também foi relatado na decídua de primeiro trimestre de mulheres com AR com fetos cromossomicamente normais.

## **Trombofilias hereditárias e ativação de eventos trombóticos**

No que se refere à ação das citocinas sobre os eventos trombóticos, estudos recentes demonstraram que as citocinas Th1 estimulam a produção de um fator pró-coagulante denominado fg12. O fg12 converte a protrombina em trombina, que, por sua vez, leva à

deposição de fibrina e à ativação de leucócitos polimorfonucleares que destroem o suprimento vascular à placenta. Em estudos com animais, demonstrou-se que a administração de anticorpos anti-fg12 evita o abortamento espontâneo e reduz os efeitos do TNF-alfa e IFN-gama sobre as taxas de abortamento, enquanto o TNF-alfa e o IFN-gama estimulam a produção de fg12 tanto pelo trofoblasto como pela decídua materna. Em humanos, foi relatada maior expressão de fg12 pelo trofoblasto de produtos de abortamento com fetos cromossomicamente normais, o que não foi observado nos anormais.

Entre as trombofilias hereditárias conhecidas, podemos citar: deficiência de antitrombina III, de proteína C ou de proteína S, além da mutação do fator V de Leiden e variação 20210A do gene da protrombina. Embora alguns dados ainda sejam controversos nesse aspecto, o rastreamento para trombofilias hereditárias em casos de abortamentos de repetição se torna necessário, pois a gravidez isoladamente já representa um risco aumentado em até dez vezes de eventos tromboembólicos. Cita-se ainda a mutação do gene da metilenetetraidrofolato redutase (MTHFR), que interfere na via normal de coagulação por elevação da homocisteína, induzindo um estado de hipercoagulabilidade.

## **Resultados gerais**

Em estudo por nós realizado, comparamos os resultados de investigação imunológica em pacientes com antecedentes de abortamentos de repetição e pacientes com falhas de implantação em ciclos de fertilização *in vitro* (FIV).

Observamos que 91 das 102 pacientes (89,2%) apresentaram pelo menos um exame alterado. Houve maior prevalência de alterações no grupo com abortamento de repetição (83,9% *versus* 97,5%,  $p = 0,046$ ). Notamos, ainda, maior prevalência de anticorpos antifosfatidilserina nas abortadoras de repetição, comparando-as a pacientes com falhas de implantação.

A prevalência de alterações nos grupos estudados é notável. Não seria prudente, ao que parece, considerá-las como simples coincidência. Juntamente com todos os dados já disponíveis na literatura, nossos resultados apenas reforçam a importância do sistema imune no processo de reprodução humana.

As referências bibliográficas podem ser obtidas com o autor: ricardo@salomaozoppi.com.br