

Qual deve ser o rastreamento de doenças infecciosas em casos de perda gestacional recorrente?

What should be the screening of infectious diseases in cases of recurrent pregnancy loss?

José Eleutério Junior¹
Paulo César Giraldo²
Ana Katherine Silveira Gonçalves³
Rose Luce do Amaral⁴

Palavras-chave

Aborto espontâneo
Aborto habitual
Complicações na gravidez

Keywords

Abortion, spontaneous
Abortion, habitual
Pregnancy complications

Resumo

A perda gravídica de repetição ocorre em cerca de 1 a 2% das gestações, e em cerca de em 2% das vezes tem quadros infecciosos como agentes etiológicos. A necessidade de rastreio de causa infecciosa tem sido muito discutida na literatura. Com objetivo de avaliar o que se conhece sobre esta necessidade, foi realizada uma revisão sistemática de trabalhos em inglês, português e espanhol em bases de dados do Pubmed, Highwire, Lilacs e biblioteca Cochrane. Observou-se que, de todos os agentes, o mais estudado foi a *Chlamydia trachomatis*, em especial seu efeito imunológico tardio. Outros agentes têm sido associados ao aborto habitual, no entanto, as infecções bacterianas, virais e parasitárias podem interferir na evolução da gestação, mas não parece ser uma causa significativa de aborto de repetição. O valor do rastreio parece ser limitado na investigação de perda gravídica de repetição fora de um episódio infeccioso agudo. No entanto, mais estudos se fazem necessários, em especial para avaliar efeitos tardios, como das infecções por *Chlamydia trachomatis*.

Abstract

The recurrent pregnancy loss occurs in about 1-2% of pregnancies, and in about 2% the etiology would be infectious. The need for tracking infectious causes has been much discussed in the literature. In order to evaluate what is known about this need, we conducted a systematic review of papers in English, Portuguese and Spanish on this subject available in the databases of Pubmed, Highwire, Lilacs and Cochrane Library. *Chlamydia trachomatis* was mostly studied, especially with regard to its late immunological effect. Other agents have been associated with habitual abortion; however, bacterial infections, viral and parasitic diseases can interfere with the course of gestation, but does not seem to be a significant cause of recurrent abortion. The value of screening seems to be limited for the investigation of recurrent pregnancy loss if acute infection does not occur. However, further studies are needed, especially to evaluate late effects such as infections by *Chlamydia trachomatis*.

¹ Professor Adjunto Doutor do Departamento de Saúde Materno-infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE), Brasil

² Professor Livre-docente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil

³ Professora Adjunta Doutora do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal (RN), Brasil

⁴ Doutora em Tocoginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Unicamp – Campinas (SP), Brasil

Endereço para correspondência: José Eleutério Junior – Rua Cel. Nunes de Melo, S/N – Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Universidade Federal do Ceará – Rodolfo Teófilo – CEP 60430-140 – Fortaleza (CE), Brasil – e-mail: eleuterio@ufc.br

Introdução

Perda gravídica precoce espontânea é considerada uma situação comum, sendo observada clinicamente com uma frequência média de 15%, muito embora se reconheça que muitos casos de aborto ocorrem antes que se identifique a gravidez¹ (C). Já a perda gravídica recorrente é a interrupção sucessiva de 3 ou mais gestações antes de atingir a 20ª semana, e ocorre entre 1 e 2% das gestações^{2,3} (B,C).

São considerados como etiologia para a perda gravídica recorrente condições como: anomalias cromossômicas, distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, diabetes), anormalidades anatômicas e síndrome do anticorpo antifosfolípide. Ainda são aventadas como possíveis causas: trombofilias, fatores imunológicos, ambientais e infecções. No entanto, mesmo após profunda investigação, até metade dos casos será considerada de causa desconhecida^{2,4,5}(B,B,A) (Figura 1).

Embora a frequência seja baixa nos casos de aborto habitual, os quadros infecciosos têm sido motivo de grande controvérsia e, por conta disso, as condutas são variadas. O objetivo deste estudo foi a realização de uma revisão sistemática dos trabalhos publicados sobre a associação das infecções com aborto recorrente e a necessidade ou não de rastreio de determinados micro-organismos.

Metodologia

Foi realizada pesquisa nas bases de banco de dados do Pubmed, Highwire-stanford, Lilacs/SciELO e biblioteca Cochrane por meio dos seguintes descritores: “*abortion*” ou “*miscarriage*” e “*habitual*” ou “*recurrence*” ou “*recurrent*” e “*pregnancy*” ou “*pregnancy*” e “*loss*” e “*diagnosis*” ou “*screening*” ou “*mass screening*” ou “*mass*” e “*screening*” ou “*mass screening*” ou “*screening*” ou “*early detection*” ou “*early*” e “*detection*” e “*infection*” ou “*infections*” ou “*Chlamydia*” ou “*Cytomegalovirus*” ou “*Herpes simplex*” ou “*Toxoplasmosis*” ou “*Toxoplasma*”

ou “*Rubella*”. Dos 418 artigos encontrados, foram consideradas apenas publicações em inglês, espanhol e português que possuíam resumo e tratavam de aborto de repetição associado à infecção. Os demais foram descartados. Uma vez escolhidos os trabalhos com resumos, foram avaliados aqueles que tinham maior relevância conforme o grau de recomendação e a força de evidência sugeridos pela Associação Médica Brasileira, e publicados entre 1992 e 2010, sendo escolhidos 21 trabalhos que preenchiam a todos os critérios.

Discussão

Dentre todas as prováveis causas de perda gravídica recorrente, a etiologia infecciosa está associada a cerca de 2,4% dos casos⁶ (B). Dentre os agentes mais estudados está a *Chlamydia trachomatis* (Ct), no entanto, sua associação com perda gravídica é especialmente difícil de confirmar por causa da potencial ausência da bactéria no material ovular e no trato genital ao tempo da perda³ (C). Dentre os vários estudos, apenas um identificou associação direta entre Ct e aborto⁷ (B). Analisando não o antígeno, mas anticorpos, Paukku et al.⁸ (B) não observaram associação entre os anticorpos (IgG) anti-Ct e perda gestacional recorrente. Contrariamente, aumento desses anticorpos contra Ct em abortos de repetição foi observado por Witkin et al.⁹ (B).

Ct é uma bactéria intracelular que fica em um vacúolo especializado e tem dois estágios de desenvolvimento. Um metabolicamente inativo (corpo elementar) e um extracelular, que é internalizado pela célula e se transforma em um corpo maior metabolicamente ativo (corpo reticulado) que se multiplica por divisão binária. Quando linfócitos T são induzidos a uma resposta e o interferon-gama é secretado, os corpos reticulados de Ct intracelulares se transformam em uma forma não replicante, persistente (corpo aberrante). A redução dos antígenos da Ct leva à redução de resposta inflamatória celular e desdiferen-

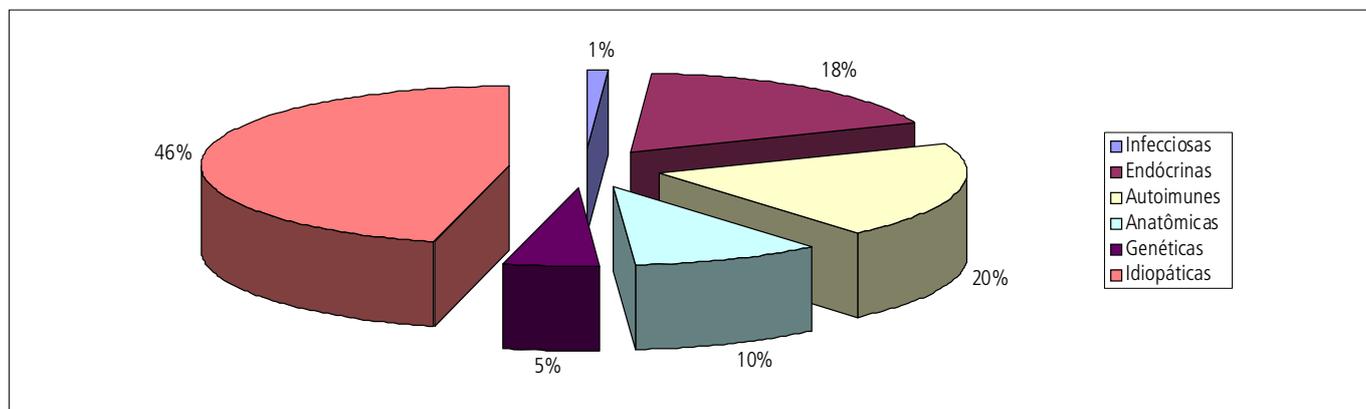


Figura 1 – Distribuição das causas de perdas gravídicas recorrentes 1,4,6,20,21

ciação em estágios replicativo e infeccioso, levando a um ciclo vicioso de inflamação crônica. Alguns autores observaram que células persistentemente infectadas por *Chlamydia trachomatis* com 60kD *heat shock protein* (HSP 60kD) podem provocar uma resposta autoimune à HSP 60kD humana³ (C).

A gravidez é caracterizada por seu relativo déficit na imunidade via Th1 e também leva à desdiferenciação do corpo aberrante persistente e ao dano celular. Assim, a infecção por Ct pode ter ocorrido muito antes da concepção³ (C), de forma que a expressão HSP 60kD no embrião e decídua durante o início da gravidez possa reativar linfócitos sensibilizados levando a distúrbios nos mecanismos imunológicos regulatórios induzidos pela gravidez e levar à rejeição do embrião. Assim, uma autoimunidade à HSP 60kD pode aumentar a suscetibilidade a perdas gravídicas precoces^{10,11} (C,C).

Outras bactérias da mesma família, como a *Chlamydophila abortus*, que causa perda entre bovinos, tem sido implicada em alguns abortos em humanos que trabalham no campo após contato com o animal infectado¹² (C). Também uma bactéria da família *Parachlamydiaceae*, a *Parachlamydia acanthamoebae*, pode estar associada à perda gravídica em humanos¹³ (B). Mais recentemente, outra bactéria associada a abortos em bovinos foi identificada em abortamentos de humanos: a *Waddlia chondrophila*, bactéria da família *Waddliaceae*, que teve anticorpos identificados em 31,9% das mulheres com abortos esporádicos e em 33% das mulheres com abortos de repetição contra 7,1% dos controles¹³ (B). No entanto, tais observações têm sido feitas em grupos específicos de mulheres, não demonstrando uma maior importância quando se pensa na população geral.

Considera-se que, após 20 semanas, a etiologia infecciosa passa a ser considerada de maior importância para as perdas¹⁴ (B). Micro-organismos como *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplas-*

ma hominis, *Bacteroides spp*, *Escherichia coli*, *Streptococci* grupo B e *Gardnerella vaginalis* têm sido implicados como causa infecciosa de aborto. Mas a associação com perda gravídica de repetição não parece ter sido comprovada¹⁵ (C).

Embora el-Sayed Zaki e Goda¹⁶ (B) tenham considerado a importância do rastreio de parvovírus B19 e herpes simplex vírus 2 em gravidez de alto risco devido à associação observada em abortos recorrentes, o citomegalovírus parece não ser uma causa direta de aborto recorrente¹⁷ (B).

A toxoplasmose foi associada à perda gravídica de repetição por alguns pesquisadores¹⁸ (B), mas outros consideraram que perda gestacional habitual não poderia ser atribuída à toxoplasmose crônica¹⁹ (B).

Conclusões

O aborto de repetição parece ser uma situação que não está associado a uma condição única que possa ser rastreada amplamente, uma vez que já se demonstrou que a investigação individual é necessária, mas é improvável o uso de um único teste de rastreio para identificar o fenômeno antes que aconteça efetivamente²⁰ (B).

Infecções bacterianas, virais e parasitárias podem interferir na evolução da gestação, mas não parece ser uma causa significativa de aborto de repetição. Rastreio para toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus parece ter limitado valor para a investigação de perda gravídica de repetição fora de um episódio infeccioso agudo²¹ (C).

No entanto, infecção prévia ou atual por Ct e outras bactérias ainda merece ser estudada para mais adequadas conclusões, uma vez que os efeitos da infecção por este agente se revela mais tardiamente via sistema imunológico.

Leituras suplementares

- Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: the "black box" of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2002;8(4):333-43.
- Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*. 1996;66(1):24-9.
- Bauda D, Reganb L, Greuba G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008;21(1):70-6.
- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(2):76-83.
- Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2006;21(9):2216-22.
- Maione S, Lambert L, Alovise C, Armellino F. Retrospective study of couples with a history of recurrent spontaneous abortion. *Eur Fertil*. 1995;26(3):95-100.
- Rastogi S, Salhan S, Mittal A. Detection of Chlamydia trachomatis antigen in spontaneous abortions. Is this organism a primary or secondary indicator of risk? *Br J Biomed Sci*. 2000;57(2):126-9
- Paukku M, Tulppala M, Puolakainen M, Anttila T, Paavonen J. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1999;72(3):427-30.
- Witkin SS, Ledger WJ. Antibodies to Chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(1):135-9.
- Witkin SS, Neuer A, Giraldo P, Jeremias J, Tolbert V, Korneeva IL, et al. Chlamydia trachomatis Infection, Immunity, and Pregnancy Outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1997;5(2):128-32.
- Witkin SS. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(1-2):35-8.
- Walder G, Hotzel H, Brezinka C, Gritsch W, Tauber R, Würzner R, et al. An unusual cause of sepsis during pregnancy: recognizing infection with Chlamydophila abortus. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 2):1215-7.
- Baud D, Thomas V, Arafat A, Regan L, Greub G. Waddlia chondrophila, a potential agent of human fetal death. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1239-43.
- Tamiolakis D, Anastasiadis P, Hatzimichael A, Liberis B, Karamanidis D, Kotini A, et al. Spontaneous abortions with increased CD5 positive cells in the

- placental tissue during the first trimester of gestation. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2001;28(4):261-5.
15. Pararas MV, Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(9):562-9.
 16. el-Sayed Zaki M, Goda H. Relevance of parvovirus B19, herpes simplex virus 2, and cytomegalovirus virologic markers in maternal serum for diagnosis of unexplained recurrent abortions. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):956-60.
 17. Cook SM, Himebaugh KS, Frank TS. Absence of cytomegalovirus in gestational tissue in recurrent spontaneous abortion. *Diagn Mol Pathol.* 1993;2(2):116-9.
 18. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Kakroo DK, Thokar MA, et al. Seroprevalence of toxoplasmosis in women with recurrent abortions/neonatal deaths and its treatment outcome. *Indian J Pathol Microbiol.* 1999;42(4):483-6.
 19. Qublan HS, Jumaian N, Abu-Salem A, Hamadelil FY, Mashagbeh M, Abdel-Ghani F. Toxoplasmosis and habitual abortion. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(3):296-8.
 20. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-43.
 21. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update.* 2002;8(5):463-81.