

Elementos da matriz extracelular da cérvix uterina e trabalho de parto prematuro

Elements of extracellular matrix from uterine cervix and premature labor

Guilherme Negrão de Souza¹
Eduardo de Souza¹
Viviane Lopes¹
Walquíria Medeiros²
João Roberto Maciel Martins²
Luiz Camano¹

Palavras-chave

Parto prematuro
Glicosaminoglicanos
Matriz extracelular

Keywords

Premature labor
Glycosaminoglycans
Extracellular matrix

Resumo

As taxas de prematuridade não atingem quedas significativas, mesmo em países desenvolvidos, alertando os pesquisadores a buscarem alternativas clínico-farmacológicas na prevenção desta enfermidade obstétrica. A matriz extracelular ocupa espaço relevante na maturação cervical, e seu entendimento é fundamental para possíveis ações preventivas. Destaca-se a provável correlação dos níveis locais de glicosaminoglicanos na prevenção do parto prematuro por inibir processos inflamatórios na cérvix uterina.

Abstract

The preterm delivery rates do not decrease significantly, even in developed countries, prompting researchers to seek pharmacological and clinical alternatives to prevent this obstetrics disorder. The extracellular matrix is important in cervical length, and its understanding is essential for possible preventive actions. We emphasize the probable correlation of the local levels of glycosaminoglycans to prevent premature labor by inhibiting inflammatory processes from uterine cervix.

¹ Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

² Departamento de Bioquímica – Setor de Biologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Guilherme Negrão de Souza – Avenida Álvaro Ramos, 235 – sala 14 – Belenzinho – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: guinegrao@uol.com.br

Introdução

A cérvix uterina contém uma rede de macromoléculas denominada matriz extracelular, constituída por colágeno, proteoglicanos e glicosaminoglicanos sulfatados (em destaque, condroitim sulfato) e não-sulfatados (ácido hialurônico), que mantêm a junção celular e a organização tecidual. Estudos experimentais evidenciaram alterações nos componentes da matriz extracelular, de acordo com as variações hormonais na gestação¹ (B).

O colágeno é a proteína mais abundante do corpo humano, distribuídos predominantemente em tipos I e II; sua concentração na cérvix uterina diminui com o avanço da idade gestacional, variando-se de 70% na 10^a semana para 30% no termo, em relação a não-grávida² (B).

Os proteoglicanos complementam o papel do colágeno na retenção e no controle do fluxo hídrico no estroma cervical, os quais agem diretamente de acordo com os estímulos hormonais e na interação com o ácido hialurônico e as fibrilas do colágeno tipo II para manter as forças de tensão da cérvix uterina³ (D).

Os glicosaminoglicanos são polissacarídeos complexos de alto peso molecular, osmoticamente ativos, que resultam na incorporação de água na matriz extracelular⁴ (D).

O condroitim sulfato ou sulfato de condroitina é um componente característico da matriz de tecidos conjuntivos e, juntamente com o ácido hialurônico, possui a função de reter água no tecido, inibindo a atividade da elastase e participando ativamente nos estágios iniciais do esvaecimento da cérvix uterina⁵ (B).

O ácido hialurônico é o único que não apresenta éster de sulfato em sua estrutura, com atuação primordial na maturação cervical, cujos níveis séricos aumentam com o progredir da gestação, tendo o seu pico máximo durante a fase de pré-parto⁶ (A); não variam até 27 semanas de gestação e estão relacionados com a queda na concentração de colágeno e de glicosaminoglicanos. É hidrófilo e interage com o colágeno, a fibronectina e as interleucinas, aumentando a liberação de hialuronidase, que, por meio do processo de despolimerização, divide as moléculas do ácido hialurônico, reduzindo seu peso molecular e tornando-o mais hidrófilo. Além disso, também reduz o comprimento das fibras colágenas e aumenta a sua elasticidade, deixando-as frouxas e separadas, acarretando menor adesão das células cervicais e consequente amolecimento local^{7,8} (B).

A degradação do ácido hialurônico está relacionada à incorporação das células via receptores (CD44) e subsequente ação da hialuronidase, que hidrolisa a molécula em fragmentos maiores, controlando a hidratação do tecido conjuntivo pela alta afinidade desses fragmentos com a água⁹ (B).

A maturação cervical depende de um processo inflamatório ressaltado por colagenólise difusa e diminuição na concentração de colágeno cervical, sugerindo que esta seja a principal causa da cervicodilatação. A presença de numerosos leucócitos, neutrófilos e polimorfonucleares, no tecido conjuntivo, indica a participação destes no evento¹⁰ (B).

O desencadeamento do mecanismo de parto depende de processos independentes, porém é fundamental que sejam sincrônicos e coordenados, caracterizados por contratilidade uterina persistente, amadurecimento cervical e ativação membrana-decidual gerada por processos inflamatórios, infecciosos, imunológicos ou vasculares. Com isso, a cérvix uterina deve passar de uma estrutura rígida, fechada e não-estensível para um modelo macio e distensível, permitindo a passagem do conceito^{11,12} (A).

Baseado nas dúvidas inerentes ao mecanismo de maturação cervical antes do desencadeamento do trabalho de parto, buscou-se estabelecer a correlação entre os elementos da matriz extracelular da cérvix uterina e a gênese do trabalho de parto prematuro.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão, realizou-se uma ampla pesquisa na literatura disponível. Os estudos foram selecionados pelas referências encontradas em bases de dados, utilizando-se os seguintes sites de busca: SciELO, MEDLINE/PubMed, LILACS e a Biblioteca Cochrane. A pesquisa dos artigos foi efetuada aplicando-se os seguintes termos: “hialuronidase” na SciELO, num total de quatro artigos, sendo dois relacionados ao tema, como a avaliação das alterações morfológicas e na contagem de fibras colágenas (2003) e as alterações histoquímicas dos glicosaminoglicanos, induzidas pela hialuronidase no colo de ratas prenhes (2008). No MEDLINE/PubMed, a expressão utilizada foi “*premature labor and uterine cervix and extracellular matrix*”, identificando-se 17 artigos correlacionados ao tema, entre 1991 e 2010, com 3 revisões pertinentes. No LILACS, as referências utilizadas foram “parto prematuro e matriz extracelular” (1998 a 2010), totalizando dois artigos. Na Biblioteca Cochrane foram encontradas 55 citações sob os termos “*preterm and labor and uterine and cervix*”, totalizando 25 revisões sistemáticas com ensaios controlados (1986 a 2010), sendo três revisões sistemáticas de qualidade avaliada, porém não correlacionadas ao tema, pois descrevem a eficácia da medida do colo uterino por ultrassom transvaginal, teste de fibronectina fetal, ação do uso de tocolíticos e antibióticoterapia, além da monitorização da atividade uterina no manejo do parto prematuro.

Discussão

A importância da matriz extracelular no processo de maturação cervical precisa ser melhor compreendida para entendimento dos mecanismos desencadeantes do trabalho de parto prematuro. Este grupo complexo de estruturas proteicas atua, por exemplo, na regulação do metabolismo de estrogênios e progesterona. O predomínio dos níveis elevados de condroitim sulfato e ácido hialurônico de alto peso molecular está diretamente relacionado à estabilidade da progesterona no decorrer da gestação, que promove quiescência uterina, sub-regula as junções comunicantes, inibe o amadurecimento cervical e diminui a produção de interleucinas (IL-8) pelas membranas corioamnióticas, inibindo a ativação membrana-decidual^{13,14} (B). Estudos randomizados indicam o uso de progesterona nos antecedentes obstétricos de prematuridade, que pode elevar o risco de prematuridade em 35 a 40% no histórico dos partos pré-termo¹⁵ (A).

Estudo experimental para contagem de fibras colágenas presentes na cérvix uterina de ratas no 20º dia da prenhez, 48 horas após administração intracervical de água destilada (Grupo Controle) e hialuronidase (Grupo Experimental), em doses proporcionais ao estabelecido em humanos, demonstrou diminuição estatisticamente significativa no Grupo Experimental, correlacionando-se a participação direta do colágeno no processo de maturação cervical¹⁶ (B).

O muco cervical é fonte rica de proteínas e de peptídeos antimicrobianos, incluindo lisozimas, lactoferrina e defensinas que são secretadas pelas células epiteliais e por neutrófilos, como também de calprotectina, que tem ação fungicida. O inibidor da protease, por exemplo, está presente no muco cervical em concentração mil vezes maior do que em membranas fetais¹⁷ (D).

No campo da Biologia Molecular, a análise das concentrações de subunidades do condroitim sulfato (condroitim 0-, 4- e 6-sulfato) no muco cervical por cromatografia líquida de alta definição, nas diversas etapas da gestação, demonstra que seu manuseio exógeno inibe a ação da hialuronidase endógena no muco cervical e é dose-dependente, ou seja, pode ser uma alternativa para evitar o processo de maturação cervical em pacientes com risco de parto prematuro. Portanto, esse mecanismo de inibição da hialuronidase mantém o ácido hialurônico em alto peso molecular, uma vez que o sulfato de condroitina é um substrato da hialuronidase, impedindo que processos inflamatórios na cérvix uterina promovam modificações locais precoces¹⁸ (B).

O caráter hidrófilo do ácido hialurônico atrai moléculas de água e interage com o colágeno. A hialuronidase degrada o ácido hialurônico em baixo peso molecular, transferindo-o da cérvix

uterina em processo de maturação local para níveis séricos no final da prenhez, culminado no desfecho das mudanças cervicais inerentes ao desencadeamento do trabalho de parto¹⁹ (B).

O conhecimento das características da prematuridade é fundamental à sua prevenção, e suas causas multifatoriais estão associadas à infecção clínica e subclínica dos sistemas genital e urinário, atrelados aos micro-organismos no líquido amniótico e nos conteúdos vaginal e endocervical, além da comprovação histológica de corioamnionite²⁰ (D).

Atualmente, no que tange os indicadores de risco para parto prematuro, pode ser utilizado o rastreamento citológico de vaginose bacteriana ou vaginite inespecífica, que é uma síndrome clínica que acomete 16 a 29% das gestantes, caracterizada pela substituição da flora vaginal normal por complexa e abundante flora de bactérias anaeróbicas elevando o pH vaginal²¹ (A). Além disso, a coleta do *swab* no fórnice vaginal posterior para realização do teste da fibronectina fetal, que é uma glicoproteína adesiva presente na interface materno-fetal, deve ser realizada entre 22 e 35 semanas como reação tipo antígeno-anticorpo nesse grupo de gestantes de risco, cujo teste positivo eleva-se em 40% a chance de parto prematuro e cerca de 65% deste evento ocorrer antes de 34 semanas²² (D).

Com isso, buscou-se prevenir e tratar precocemente processos inflamatórios locais e sistêmicos, reduzindo fatores de risco para parto prematuro. Nas infecções locais, destaca-se a cervicite, uma das principais causas de desencadeamento de trabalho de parto prematuro, com liberação de macrófagos, neutrófilos, citocinas e interleucinas, estimulando enzimas proteolíticas (como protease e elastase) e elevando-se as prostaglandinas, gerando enfraquecimento e ruptura do corioâmnio, além do amadurecimento cervical²³ (B).

Considerações finais

A busca contínua por métodos de prevenção e tratamento do parto prematuro é motivada por sua elevada incidência e a maior causa de morbidade e mortalidade neonatais, mesmo em países desenvolvidos²⁴ (D).

Em Obstetrícia, a busca na detecção dos fatores de risco para parto prematuro e do agente tocolítico ideal é de extrema importância para minimizar as taxas de morbidade e mortalidade neonatais. O estudo da matriz extracelular é fundamental no entendimento do processo de maturação cervical nas gestações pré-termo e de termo, uma vez que as modificações estruturais da cérvix uterina na gestação desencadeiam uma cascata de eventos irreversíveis que determinam o desfecho obstétrico. Estudos recentes em pacientes não-grávidas demonstram o papel

dos glicosaminoglicanos na defesa do urotélio em pacientes com infecção urinária de repetição, atuando diretamente na maior incidência de trabalho de parto prematuro e ruptura prematura das membranas ovulares; a infusão intravesical de ácido hialurônico e condroitim sulfato funciona como barreira na fixação de fímbrias na mucosa vesical, diminuindo a sintoma-

tologia urinária e melhorando a qualidade de vida neste grupo de pacientes²⁵ (A).

Há raros trabalhos na literatura correlacionando o uso de componentes da matriz extracelular na prevenção do parto prematuro, como também melhor dose, via de administração, efeitos colaterais e acessibilidade farmacêutica.

Leituras suplementares

- Leppert PC, Kokenyesi R, Klemenich CA, Fisher J. Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:805-11.
- Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(6):662-5.
- Scott JE. Proteoglycan collagen interactions. *Ciba Found Symp.* 1986;124:104-24.
- Shriver Z, Liu D, Sasisekharan R. Emerging views of heparan sulfate glycosaminoglycan structure/activity relationships modulating dynamic biological functions. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12:71-7.
- Osmers RG, Rath W, Pfzlanz MA, Kuhn W, Stuhlsatz HW, Szeverienyi M. Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol.* 1993;81:88-92.
- Ogawa M, Hirano H, Tsubaki H, Kodama H, Tanaka T. The role of cytokines in cervical ripening: correlations between the concentrations of cytokines and hyaluronic acid in cervical mucus and the induction of hyaluronic acid production by inflammatory cytokines by human cervical fibroblasts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:105-10.
- Kobayashi H, Sun GW, Tanaka Y, Kondo T, Terao T. Serum hyaluronic acid levels during pregnancy and labor. *Obstet Gynecol.* 1999;93:480-4.
- Obara M, Hirano H, Ogawa M, Tsubaki H, Hosoya N, Yoshida Y, Miyauchi S, et al. Changes in molecular weight of hyaluronan and hyaluronidase activity in uterine cervical mucus in cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(6):492-6.
- Ruscheinsky M, De la Motte C, Mahendroo M. Hyaluronan and its binding proteins during cervical ripening and parturition: dynamic changes in size, distribution and temporal sequence. *Matrix Biol.* 2008;27(5):487-97.
- Junqueira LCU, Zugaib M, Montes GS, Toledo OMS, Krisztán RM, Shigihara KM. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:273-81.
- Luque EH, Munoz de Toro MM, Ramos JG, Rodriguez HA, Sherwood OD. Role of relaxin and estrogen in the control of eosinophilic invasion and collagen remodeling in rat cervical tissue at term. *Biol Reprod.* 1998;59(4):795-800.
- Shi L, Shi SQ, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:382-9.
- Timmons BC, Mitchell SM, Gilpin C, Mahendroo MS. Dynamic changes in the cervical epithelial tight junction complex and differentiation occur during cervical ripening and parturition. *Endocrinology.* 2007;148(3):1278-87.
- Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2366-74.
- Dodd Jodie M, Flenady Vicki, Cincotta Robert, Crowther Caroline A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2010.* Art. No. CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub1.
- Souza GN, Cordoli E, Simões MJ, Souza E, Kulay Jr L, Camano L. Morphological and morphometric changes in the cervix uteri of the rat at term pregnancy induced by hyaluronidase. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31:225-8.
- Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(3):433-9.
- Obara M, Hirano H, Ogawa M, Tsubaki H, Yoshida Y, Miyauchi S, et al. Does chondroitin sulfate defend the human uterine cervix against ripening in threatened premature labor? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):334-9.
- Uchiyama T, Matsumoto T, Suzuki Y, Ishida M, Obara T, Kanayama T. Endogenous hyaluronan: a cytokine-like factor present in rabbit uterine cervix during pregnancy. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(12):1907-12.
- Souza E, Oliveira TA, Camano L. Aspectos obstétricos da prematuridade. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar.* São Paulo: UNIFESP – EPM; 2003. p. 171-8.
- Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2010.* Art. No. CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.pub.
- Revah A, Hannah ME, Sue AK. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J Perinatol.* 1998;15(11):613-21.
- Di Renzo GC, De Domenico P. Cervico-inguinal microbiology, vaginal pH, infections, and premature labor. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2000;71(1):513-7.
- Langhoff-Ross J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ.* 2006;332:937-9.
- Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol.* 2011;59(4):645-51.