ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO: DIAGNÓSTICO, INVESTIGAÇÃO E MANEJO INICIAL

RECURRENT PREGNANCY LOSS: DIAGNOSIS, INVESTIGATION AND INITIAL CONDUCT

FERNANDA RAUBER, GABRIELA JACQUES, ANA PAULA FEIER, VITÓRIA
LUCIETTO PICCININI, GUSTAVO GÄRTNER MICHEL, RAFAELLA PETRACCO,
JOÃO DA ROSA MICHELON, ALVARO PETRACCO
e MARTA RIBEIRO HENTSCHE¹

MARIANGELA BADALOTTI e ADRIANA ARENT²

RESUMO

Objetivos: O aborto de repetição acomete 1% a 2% dos casais. Tendo em vista a relevância do assunto, o presente trabalho tem como objetivo abordar o seu melhor manejo clínico. Para isso, critérios diagnósticos, métodos de investigação e tratamentos, além de uma visão geral sobre suas principais causas foram abordados. **Métodos:** Os artigos foram pesquisados na base de dados PubMed, em maio de 2018, utilizando os termos descritores *miscarriage*, *recurrent*; *recurrent miscarriage*; *recurrent miscarriages*; *abor-*

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

² Chefe do serviço de cirurgia da mão e microcirurgia reconstrutiva do HSL da PUCRS e Decano da Escola de Medicina da PUCRS.

tion, recurrent; recurrent abortion; recurrent abortions; recurrent pregnancy loss. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos publicados nos últimos 5 anos, no período de maio de 2014 a maio de 2018, artigos que abordassem pesquisas apenas com humanos, *guidelines* e aqueles publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Artigos de revisão foram excluídos da seleção. **Resultados:** Na pesquisa inicial, utilizando os termos descritores, foram encontrados 4492 artigos; restringindo aos últimos 5 anos, restaram 1429 artigos; desses, foram selecionados apenas aqueles com pesquisas em seres humanos, restaram 1004 artigos e desses selecionamos 962 que estão nos idiomas escolhidos. Os artigos de revisão foram excluídos da seleção. Vinte artigos foram incluídos para a elaboração desta revisão da literatura. **Conclusões:** Através deste artigo foi possível revisar evidências atuais referentes a diagnóstico e a manejo clínico nos casos de abortamento de repetição. Além de proporcionar conhecimento e orientação a estudantes e profissionais, o artigo levanta questões que ainda não estão bem estabelecidas na prática clínica e que ainda necessitam de maiores estudos.

Palavras chaves: Abortamento de repetição; abortamento recorrente; aborto; gravidez; gonadotrofina coriônica humana

ABSTRACT

Objective: The recurrent pregnancy loss affects approximately 1% to 2% of couples. Due to its importance, the present revision aims to approach the best clinical management. To do that, diagnosis criteria, research and treatments methods, as well as the general vision of the main causes, were discussed. **Methods:** The articles were searched in the PUBmed database, in May 2018, using keywords: miscarriage, recurrent; recurrent miscarriage; recurrent miscarriages; abortion, recurrent; recurrent abortion; recurrent abortions; recurrent pregnancy loss. As inclusion criteria, articles published in the past 5 years were chosen, from May 2014 to May 2018, articles that

deal with researches in humans, guidelines and publications in portuguese, spanish or english. Revision articles were excluded. **Results:** In the initial search, using the terms descriptors, we found 4492 articles; restricting to the last 5 years, 1429 papers were found; selecting only those in humans, there were 1004 articles remaining and of those 962 selected in the chosen languages. Review articles were excluded from the selection. Twenty articles were selected for this review. **Conclusions:** Through this article it was possible to review current evidence regarding diagnosis and clinical management in recurrent pregnancy loss. In addition to provide knowledge and guidance to students and professionals, the article raises questions that are not well established in clinical practice yet and that still require further study.

Keywords: recurrent pregnancy loss; recurrent abortion; abortion; pregnancy; Human chorionic gonadotropin

INTRODUÇÃO

O abortamento de repetição (AR) acomete 1% a 2% dos casais, sendo mais comum em mulheres acima de 40 anos (1). Um estudo retrospectivo demonstrou um aumento na incidência nos últimos 10 anos, o que pode estar relacionado a fatores de exposição ambiental e comportamentais, como a postergação da maternidade e conseqüentemente, aumento da idade materna na concepção (2).

A literatura aponta que há dificuldade para estimar a real incidência do AR, tendo em vista que não há um consenso em relação aos critérios diagnósticos, o que na prática clínica, dificulta a abordagem inicial dos pacientes. Os métodos diagnósticos também se mostram insuficientes, ou inacessíveis e, por isso, em menos de 50% dos casos a etiologia é definida (1). Esse contexto demonstra a importância de revisões da literatura sobre o AR e a necessidade de mais estudos nesta área.

MÉTODOS

Os artigos foram pesquisados na base de dados PubMed, em maio de 2018, utilizando os descritores: *miscarriage, recurrent; recurrent miscarriage; recurrent miscarriages; abortion, recurrent; recurrent abortion; recurrent abortions; recurrent pregnancy loss*. Como critérios de inclusão foram considerados artigos publicados nos últimos 5 anos (maio de 2014 a maio de 2018), artigos que abordassem pesquisas apenas em seres humanos, *guidelines* e aqueles publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Na pesquisa inicial, utilizando os termos descritores, foram encontrados 4492 artigos; restringindo-se aos últimos 5 anos, 1429 artigos; desses, foram selecionados apenas aqueles com pesquisas em seres humanos, restando 1004 artigos e desses foram selecionados 962 que estão nos idiomas escolhidos. Para a seleção final, foram consideradas a importância clínica, a atualidade dos conteúdos e o fator de impacto das revistas. Os artigos de revisão foram excluídos da seleção. Foram escolhidos 20 artigos para a elaboração desta revisão da literatura, conforme as normas da revista.

Definição de abortamento de repetição: A definição clássica de AR consiste em perda consecutiva de três ou mais gestações com menos de 20 semanas ou peso fetal menor de 500 gramas (3). No entanto, as sociedades científicas divergem em relação à definição mais adequada, mais especificamente sobre o número de abortos necessários para o diagnóstico, e se devem ou não ser consecutivos (1, 3, 4, 5, 6). Atualmente, o conceito mais utilizado é a ocorrência de pelo menos duas interrupções espontâneas para iniciar a investigação (1).

Causas de abortamento de repetição: O AR tem origem multifatorial. No entanto, das possíveis causas de abortamento recorrente de primeiro trimestre, aquelas amplamente aceitas são: anomalias cromossômicas parentais; síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e algumas anormalidades uterinas. Entre outras causas, ainda não comprovadas, encontram-se aloimunidade, endocrinopatias, infecções e toxinas ambientais

(como tabagismo e consumo excessivo de álcool); assim como, idade materna avançada e extremos de peso. Vale ressaltar que pelo menos metade dos casos, a causa permanece indefinida (1). Isso pode sugerir que fatores genéticos possam estar envolvidos nesse distúrbio, e que biomarcadores relacionados a mutações genéticas possam ser utilizados como investigação de causas de AR no futuro (7).

O momento da perda é importante para definir a etiologia, visto que existem causas mais específicas, de acordo com a semana da gestação. Fatores genéticos levam, na maioria dos casos, a perda precoce do embrião; já aquelas autoimunes ou anatômicas, sugerem uma perda mais próxima do segundo trimestre. A incompetência istmo cervical (IIC), por exemplo, não causa abortamento de primeiro trimestre, mas sim, no segundo, com dilatação indolor do colo uterino após 16 a 18 semanas de gestação.

Causas amplamente aceitas:

1. Anormalidades cromossômicas: As anormalidades cromossômicas parecem afetar de 2% a 4% das perdas recorrentes. Mesmo com porcentagem baixa em relação às demais causas, a avaliação do cariótipo padrão do casal é considerada pela maioria dos autores, já a avaliação cromossômica mais detalhada deve se manter em protocolos de pesquisa (1,3).
2. Anormalidades uterinas: Adquiridas (sinéquias intrauterinas; leiomiomas submucosos e intracavitários; pólipos endometriais) e malformações Mullerianas, como útero bicornu, unicornu e septado, que são encontrados com mais frequência nas mulheres com AR (8).
3. Síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF): Faz parte dos fatores imunológicos autoimunes. O diagnóstico se dá na presença de anticorpos antifosfolípidos em associação com sinais e sintomas clínicos (obstétricos ou vasculares). Os principais anticorpos encontrados são anticoagulante lúpico e anticardiolipina (9). Este é o único distúrbio autoimune definitivamente

associado à perda de gestação (maioria com mais de 10 semanas e associados à morte fetal, parto prematuro, pré-eclâmpsia precoce e restrição de crescimento fetal).

Outras causas:

1. Trombofilias hereditárias: Podem estar relacionadas ao AR ao desencadear uma resposta hemostática materna inadequada, causando trombose uteroplacentária, o que poderia determinar abortamento com mais de 10 semanas, restrição intrauterina e pré-eclâmpsia (1,3).
2. Infeciosas: A endometrite crônica é um processo infeccioso que pode estar associada ao AR. Um estudo demonstrou que 57,8% das mulheres com história de perdas gestacionais recorrentes precoces apresentavam evidência de endometrite crônica na histeroscopia, o que sugere que o processo infeccioso pode desenvolver um ambiente intrauterino pouco favorável ao feto; quando não tratada, as taxas de abortamento foram quase três vezes maiores (10).
3. Fatores imunológicos (aloimunes): A imunidade celular garante a implantação do blastocisto impedindo a sua rejeição pelo sistema imune materno (imunidade Th1 relaciona-se à rejeição do feto, a imunidade Th2 garante a permanência da gestação). Estudos sugerem um desequilíbrio entre a imunidade celular Th1/Th2 nas mulheres com AR. Por outro lado, fatores como fator inibidor de leucemia (LIF), fator inibidor da migração (MIF) e a molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1), responsáveis respectivamente pelo preparo do endométrio, pela receptividade uterina e pelo controle da resposta imune durante a gestação encontravam-se diminuídos nesse mesmo grupo (11). O estresse oxidativo, alterações no perfil de HLA-G, de macrófagos e de células *natural killers* (NK) também podem comprometer o desenvolvimento da placenta no início da

gestação, estando associados ao AR (12), apresentando, essas últimas, valores 40% maiores nesse grupo de pacientes (13).

4. Causas masculinas: O fator masculino também pode influenciar negativamente no AR devido à fragmentação de DNA espermático, aneuploidias e alterações na cromatina dos espermatozoides; assim como, alterações na motilidade progressiva e morfologia anormal (14). A idade paterna passou a ser mais considerada em casos de AR, podendo vir a ser um possível fator causal associado (1,3).

Quando e como fazer a investigação inicial no casal que deseja ter filhos

Antes de iniciar a investigação inicial para casais com AR, é importante deixar claro que nem toda investigação levará a opções de tratamento. Além disso, é importante esclarecer que 65% das mulheres com AR inexplicado, tem uma gravidez seguinte bem sucedida.

Deve haver avaliação individual das investigações apropriadas para cada casal, com base na idade, fertilidade, história de gravidez, história familiar, investigações anteriores e/ou tratamentos. Além disso, a investigação se baseia nas possíveis etiologias do AR, sempre considerando a história clínica atual da paciente (1). No Quadro 1, sugerimos alguns testes que podem ser utilizados para essa investigação.

CONDUTA

O AR, por ser multifatorial, nos possibilita realizar mais de um tipo de tratamento. O Quadro 2 mostra possíveis intervenções terapêuticas baseadas na etiologia do AR.

Mediante o diagnóstico de SAF, a terapia com heparina de baixo peso molecular e ácido acetilsalicílico (AAS) têm indicação (9).

Em pacientes com doenças de base, como hipotireoidismo ou trombofilias, tratá-las antes ou durante as tentativas de gravidez pode ser

benéfico (15). Pacientes com distúrbios metabólicos, como a obesidade, também requerem cuidados maiores, tendo em vista a relação da obesidade com fatores inflamatórios, envolvendo inclusive o endométrio (16).

No campo da cirurgia, a correção de septo uterino normalmente é realizada, já correções cirúrgicas para útero bicorno, usualmente não são recomendadas (17).

A fertilização *in vitro* abre possibilidade para outras formas de prevenção para o AR. Técnicas como o “diagnóstico pré-implantacional” (PGD, do inglês, *preimplantation genetic diagnosis*) possibilita a análise do embrião antes da implantação, evitando a transferência de embriões com anomalias genéticas (18).

Um tratamento que parece ser promissor com relação a causa imunológica é a terapia com drogas anti Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), como o Etanercepte, que administrado antes da concepção poderia diminuir os níveis circulantes de TNF- α e citocinas, resultando em desfechos obstétricos positivos. Ainda faltam estudos que justifiquem seu uso para este fim (19).

Em relação à terapia para redução das células NK - possível marcador de falha de implantação e AR – a emulsão de lipídios vem sendo administrada de forma experimental (sob a forma de protocolo de pesquisa) no momento da transferência do embrião, nos processos de reprodução assistida, ou no momento da positividade do Beta-HCG em gestações espontâneas (tema ainda controverso) (20).

Abortamento de repetição sem causa - o que fazer quando a paciente engravidar?

Na prática clínica, para pacientes com dois abortamentos sem causa, ainda de forma experimental, inicia-se 40 mg de heparina de baixo peso molecular, subcutâneo, ao dia, como forma de profilaxia. No entanto, este tema é ainda controverso e o risco-benefício varia de paciente para paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo foi elaborado a fim de reunir evidências atuais que indicassem qual o melhor manejo clínico dos casos de AR. Além de proporcionar conhecimento e orientação a estudantes e profissionais, o artigo levanta questões que ainda não estão bem estabelecidas na prática clínica e que necessitam maiores estudos. Por meio dessa revisão da literatura, podemos chegar a algumas conclusões:

- Abortamento de repetição: duas perdas fetais; consecutivas ou não.
- Etiologias aceitas: anormalidades cromossômicas do casal, certas anormalidades anatômicas uterinas e SAF.
- Outras etiologias: endocrinopatias não tratadas, trombofilias hereditárias, anormalidades imunológicas aloimune e infecciosas, fatores masculinos e causas ambientais.
- Após a avaliação das causas, cerca de metade dos casos permanecem inexplicados.
- Avaliação diagnóstica deve incluir: cariótipos, avaliação da anatomia uterina, investigação para SAF e trombofilias selecionadas, avaliação da disfunção tireoidiana. Em algumas pacientes, exames adicionais podem ser indicados.
- Avaliação de possíveis fatores masculinos deve ser considerada, como: idade, qualidade do sêmen, exposição ocupacional e estilo de vida.
- A terapia deve ser direcionada para qualquer etiologia tratável e pode incluir fertilização *in vitro* com diagnóstico genético pré-implantação, uso de gametas doados, correção cirúrgica de anormalidades anatômicas, correção de distúrbios endócrinos e anticoagulação.
- Nos casos de AR inexplicável, o uso de heparina de baixo peso molecular está sendo inserida em protocolos experimentais de pesquisa, assim como terapias para redução das NK periféricas.

- Aconselhamento pré-natal e o apoio psicológico devem ser oferecidos a todos os casais que vivenciem AR - medidas que demonstraram aumentar as taxas de sucesso da gravidez.
- Prognóstico: dependerá da causa subjacente e do número de perdas anteriores. Os pacientes e os médicos podem ser encorajados pelo bom prognóstico global, visto que, mesmo após quatro perdas consecutivas, o paciente ainda tem uma chance maior do que 60% de levar a termo a sua próxima gravidez.

REFERÊNCIAS

Bender Atik R, Christiansen O, Elson J, Kolte A, Lewis S, Middeldorp S et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open*. 2018;2018(2).

Rasmak Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, Christiansen O. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(11):1365-1372.

Greentop Guideline 17. Recurrent Miscarriage, investigation and treatment of couples. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011

American College of Obstetricians and Gynecologists. www.acog.org. Acesso em 31/05/2018.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99:63

Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Krog M, Nielsen HS, Christiansen OB. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod* 2016;31: 2428-2434.

Quintero-Ronderos P, Mercier E, Fukuda M, González R, Suárez C, Patarroyo M et al. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLOS ONE*. 2017;12(10):e0186149.

Jaslow C, Kutteh W. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *Fertility and Sterility*. 2013;99(7):1916-1922.e1.

Wang Y, Ye S, Gu X, Tao L, Cong J. Efficacy of Different Treatment Regimens for Antiphospholipid Syndrome-related Recurrent Spontaneous Abortion. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(12):1395.

McQueen D, Perfetto C, Hazard F, Lathi R. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2015;104(4):927-931.

Comba C, Bastu E, Dural O, Yasa C, Keskin G, Ozsurmeli M et al. Role of inflammatory mediators in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2015;104(6):1467-1474.e1.

Yiyenoğlu Ö, Uğur M, Özcan H, Can G, Öztürk E, Balat Ö et al. Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;289(6):1337-1340.

Chen X, Mariee N, Jiang L, Liu Y, Wang C, Li T et al. Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;217(6):680.e1-680.e6.

Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallem A et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2016;105(1):58-64.

Vissenberg R, Fliers E, van der Post J, van Wely M, Bisschop P, Goddijn M. Live-birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and thyroid peroxidase antibodies. *Gynecological Endocrinology*. 2015;32(2):132-135.

Metwally M, Preece R, Thomas J, Ledger W, Li T. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):75.

Sugiura-Ogasawara M, Lin B, Aoki K, Maruyama T, Nakatsuka M, Ozawa N et al. Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;35(2):155-158.

Scriven P, Flinter F, Khalaf Y, Lashwood A, Mackie Ogilvie C. Benefits and drawbacks of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for reciprocal translocations: lessons from a prospective cohort study. *European Journal of Human Genetics*. 2013;21(10):1035-1041.

Ohams M, Jerzak M, Górski A. Effects of sildenafil citrate and etanercept treatment on TNF- α levels in peripheral blood of women with recurrent miscarriage. *Polish Gynaecology*. 2015;86(7):520-524.

Koo H, Kwak-Kim J, Yi H, Ahn H, Park C, Cha S et al. Resistance of Uterine Radial Artery Blood Flow was Correlated with Peripheral Blood NK Cell Fraction and Improved with Low Molecular Weight Heparin Therapy in Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2014;73(2):175-184.

Quadro 1 - Testes que podem ser utilizados para investigação do Abortamento de repetição

ETIOLOGIA	EXAMES
Cromossômicas	Cariótipo do casal Rastreamento de produtos da concepção* Fragmentação do DNA espermático*
Anatômicas	Ultrassonografia transvaginal 3D Histerossonografia Histerossalpingografia
Síndrome Antifosfolipídica	Anticorpos de Anticardiolipina (IgG e IgM) Anticoagulante lúpico Anticorpos anti beta 2 glicoproteína-1 (IgG e IgM)
Endócrinas	Hormônio estimulante da tireoide (TSH) Anticorpos antitireoidianos (anti-TPO) Glicemia de jejum Prolactina sérica
Infeciosas	Nenhuma avaliação recomendada, a menos que o paciente tenha evidência de endometrite crônica / cervicite no exame ou seja imunocomprometido

Trombofilias hereditárias	<p><i>Screening</i> para Trombofilia Hereditária* (>10 semanas); Homocisteína; Factor V Leiden; Mutações do gene da protrombina; Resistência à proteína C ativada. Mais raros: Deficiência de Antitrombina, Proteína C e Proteína S</p>
----------------------------------	--

Fonte: Adaptado de (1). IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M.*Exames que podem ser considerados para fins explicativos ou em contexto de pesquisa. Obs. Abortamento de repetição sem causas aparente (40-50% dos casos), exames solicitados a critério do médico assistente.

Quadro 2 - Intervenções Terapêuticas baseadas na Etiologia

ETIOLOGIA	TERAPIA
Cromossômicas	Aconselhamento genético, incluindo riscos em idade materna avançada
	Fertilização <i>in vitro</i> com diagnóstico genético pré-implantação*
	Uso de gametas de doadores (Conforme as leis brasileiras)
Anatômica	<p>Síndrome de Asherman (sinéquias uterinas): Histeroscopia cirúrgica Leiomiomas: Miomectomia – intramurais > 5 cm e submucosos Anomalias Mullerianas: Histeroscopia diagnóstica/cirúrgica</p>
Síndrome Antifosfolipídica	<p>Ácido acetilsalicílico 75 a 100mg/dia, iniciada antes da concepção e dose profilática de heparina (heparina não fracionada 5.000 a 10.000 UI, SC/dia; ou heparina de baixo peso molecular 40 mg/dia) iniciada quando teste positivo para gestação, mantidos até o parto.</p>

Endócrinas	Síndrome dos ovários policísticos: discutir uso de metformina
	Hiperprolactinemia: manejo conforme orientação endócrina
	Hipotireoidismo: uso de levotiroxina, conforme orientação endócrina
	Defeito da fase lútea: suplemento com progesterona micronizada
	Diabetes mellitus/Resistencia à insulina: manejo conforme orientação endócrina
Infeciosas	Antibióticos para endometrite ou infecção subjacente
Trombofilias hereditárias	Defeito isolado e nenhuma história familiar ou pessoal de complicações trombóticas - anticoagulação profilática
	Hiperhomocisteinemia - ácido fólico suplementar (0,4-1,0 mg/dia), vitamina B ₆ (6 mg/dia) e, possivelmente, vitamina B ₁₂ (0,025 mg/dia) Considerar a anticoagulação profilática se a hiperhomocisteinemia for refratária à intervenção dietética.

Fonte:1,3,4,5 .SC, subcutâneo.*Para casais com cariótipo anormal.